

DIT ONDERZOEK WERD TEN DELE FINANCIIEEL GESTEUND
DOOR DE STICHTING KONINGIN WILHELMINA FONDS

BEHANDELING VAN NEUSBIJHOLTENCARCINOMEN VOLGENS DE METHODE VAN SATO

(Treatment of carcinoma of the paranasal sinuses according to Sato)

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
op gezag van de rector magnificus
Prof.Dr. A.H.G. Rinnooy Kan
en volgens besluit van het College van Dekanen
De openbare verdediging zal plaatsvinden op
vrijdag 4 december 1987 om 14.00 uur

door

PAULUS PETRUS MARIA KNEGT

geboren te 's-Gravenhage

1987

Zetwerk/Montage: Eduard Bos

PROMOTIECOMMISSIE

Promotor: PROF.DR. P.C. DE JONG

Overige leden: PROF.DR. R.O. VAN DER HEUL

PROF.DR. C.D.A. VERWOERD

PROF.DR. B.H.P. VAN DER WERF-MESSING

Dit onderzoek werd verricht op de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, in samenwerking met de afdeling Radiotherapie en de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut/Dr. Daniël den Hoed Kliniek

It is of the greatest importance to science that there be from time to time a critical examination of established theories, particularly when they tend to harden into dogmas.

John Eccles

Ter nagedachtenis aan mijn vader
Aan mijn moeder
Aan Krystyna
Aan Dorien en Cuna

VOORWOORD

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de aangename gelegenheid allen, die hebben bijgedragen aan het tot stand komen ervan, mijn dank te betuigen.

Prof.Dr. P.C. de Jong, Dr. J.G. van Andel, Prof.Dr. R.O.van der Heul en Prof.Dr. C.D.A. Verwoerd voor de kritische kanttekeningen.

Wim van Putten voor de hulp bij de statistische bewerkingen.

Idris Bakri voor het herbeoordelen van de vele histologische preparaten.

Gemma van der Poel voor het zorgvuldig verzamelen en bewerken van de gegevens van de patiënten die vóór 1976 zijn behandeld.

Maarten de Boer voor de vele vruchtbare discussies en voor het opheffen van talloze storingen.

Enno van der Schans voor het jarenlang meebehandelen, het kritisch beoordelen van de methode en voor het corrigeren van de engelse vertaling.

Evie Tjoe en Zr.G.den Boer voor de perfecte assistentie bij de behandeling en hun zorg voor de patiënten.

Takeo Kobyashi voor het vertalen en beantwoorden van vele honderden vragen.

Will Mout en Petra van Rikxoort voor hun geduld en toewijding bij het verwerken van de tekst.

Birgitta Feith voor de promptte en snelle hulp bij het zetter-geslacht maken van de tekst.

INHOUD

I	INLEIDING	1
I.1	Historisch overzicht	1
I.2	Doelstellingen van het onderzoek	3
I.3	Indeling van het proefschrift	4
II	CLASSIFICATIE VAN NEUSBIJHOLTENTUMOREN	5
II.1	Bespreking van enkele TNM-classificaties	5
II.1.1	Inleiding	5
II.1.2	AJC	6
II.1.3	JJC	8
II.1.4	Lederman	13
II.1.5	Harrison	14
II.1.6	Institut Gustave Roussy	16
II.1.7	Prognostische waarde	17
II.2	Vaststellen van de klinische classificatie	20
II.2.1	Inleiding	20
II.2.2	Primaire tumor	20
II.2.3	Regionaire metastasen	22
II.2.4	Metastasen op afstand	24
II.2.5	Commentaar	24
II.3	Voorstel TNM-classificatie	26
II.3.1	Inleiding	26
II.3.2	Voorstel T-classificatie	28
II.3.3	Voorstel N-classificatie	28
II.3.4	Voorstel stadiumindeling	28
II.3.5	Commentaar	28
II.4	Conclusies	30
III	BEHANDELING EN RESULTATEN	
	EEN OVERZICHT VAN DE LITERATUUR VAN 1970-1986	32
III.1	Inleiding	32
III.2	Pre- of postoperatieve bestraling	33
III.3	Behandeling van de hals zonder aantoonbare kliermetastasen (N0)	36
III.4	Behandeling van de hals met kliermetastasen (N+)	38
III.5	Exenteratio orbitae	38
III.6	Craniofaciale resectie	40
III.7	Chemotherapie	45
III.8	Resultaten	50
III.9	Conclusies	56

IV	BEHANDELING VAN NEUSBIJHOLTENCARCINOMEN IN ROTTERDAM, 1960-1976	58
IV.1	Inleiding	58
IV.2	Patiënten	60
IV.3	Behandeling	63
IV.4	Resultaten	64
IV.4.1	Inleiding	64
IV.4.2	Primaire behandeling	64
IV.4.3	Locaal tumorresidu	65
IV.4.4	Locaal tumorrecidief	66
IV.4.5	Regionaire metastasen	69
IV.4.6	Metastasen op afstand	71
IV.4.7	Overleving	74
IV.4.8	Complicaties	76
IV.5	Commentaar	76
IV.6	Conclusies	78
V	BEHANDELING VAN NEUSBIJHOLTENTUMOREN IN ROTTERDAM, 1976-1984	79
V.1	Inleiding	79
V.2	Patiënten	80
V.2.1	Totale patiëntengroep	82
V.2.2	Sato-groep	84
V.3	Behandeling volgens Sato	86
V.3.1	Locale tumor	86
V.3.2	Locaal tumorresidu	87
V.3.3	Locaal tumorrecidief	87
V.3.4	Regionaire metastasen	88
V.3.5	Metastasen op afstand	88
V.4	Resultaten	89
V.4.1	Inleiding	89
V.4.2	Primaire behandeling	89
V.4.3	Locaal tumorresidu	91
V.4.4	Locaal tumorrecidief	92
V.4.5	Regionaire metastasen	94
V.4.6	Metastasen op afstand	96
V.4.7	Overleving	98
V.4.8	Complicaties	100
V.5	Commentaar	101
V.5.1	Beperkingen	101
V.5.2	Resultaten	102
V.5.3	Complicaties	107
V.5.4	Kwaliteit van het leven	108
V.6	Conclusies	109

VI	VERGELIJKING VAN DE RESULTATEN VAN DE BEHANDELINGSPERIODEN 1960-1976 en 1976-1984	110
VI.1	Inleiding	110
VI.2	Patiëntenkenmerken	111
VI.3	Verband tussen patiëntenkenmerken en resultaten	113
VI.4	Verband tussen behandelingsperioden en resultaten	115
VI.5	Commentaar	116
VI.6	Conclusies	118
VII	ACHTERGRONDEN VAN DE BEHANDELING VOLGENS SATO	119
VII.1	Inleiding	119
VII.2	Immunotherapie	119
VII.2.1	Algemeen	119
VII.2.2	Immuunstimulatie met cytostatica	120
VII.3	Sato behandeling in het licht van de immunotherapie	121
VII.4	Conclusies	123
VIII	AANBEVELINGEN	124
VIII.1	Diagnostiek	124
VIII.1.1	Computertomografie	124
VIII.1.2	Biopsie	124
VIII.2	Classificatie	125
VIII.2.1	T-classificatie	125
VIII.2.2	Prospectieve studie TNM-classificatie	125
VIII.3	Behandeling	125
VIII.3.1	Prospectieve studie adenocarcinoom sinus ethmoidalis	125
VIII.3.2	Nieuw protocol plaveiselcelcarcinoom en ongedifferentieerd carcinoom neusbijholten	126
	SAMENVATTING	130
	SUMMARY	140
	SUMMARY IN JAPANESE	147
	ADDENDUM	149
	LITERATUUR	151
	CURRICULUM VITAE	157

Hoofdstuk I.

INLEIDING.

I.1. Historisch overzicht.

De resultaten van de behandeling van patiënten met maligne tumoren van de neusbijholten zijn ook in de laatste decennia teleurstellend.

Verbeteringen op het gebied van chirurgie en radiotherapie, noch het gebruik van cytostatica bij de behandeling, hebben de prognose voor deze groep patiënten wezenlijk beïnvloed. Daarnaast worden patiënten met een neusbijholten-carcinoom bedreigd door ernstige mutilatie, hetzij door ongecontroleerde groei van de tumor, hetzij door de behandeling.

De zeer lage frequentie van voorkomen van neusbijholtentumoren maakt het vrijwel onmogelijk binnen een redelijke tijd een gerandomiseerde, prospectieve studie uit te voeren, zodat in de literatuur vrijwel zonder uitzondering retrospectieve studies worden gepubliceerd over relatief kleine aantallen patiënten.

Het tot nu toe ontbreken van een algemeen geaccepteerde TNM-classificatie voor tumoren van de neusbijholten, maakt vergelijking van resultaten aan de hand van de literatuur extra moeilijk. In 1970 publiceerde Sato de resultaten van een behandeling voor carcinomen van de sinus maxillaris, bestaande uit radiotherapie, intra-arteriële chemotherapie en dagelijks verwijderen van necrotische tumor (necrotomie) uit de kaakholte via een opening in de voorwand (antrotomie). Met deze methode, zo concludeerde Sato, kon een totale maxillectomie in alle gevallen worden voorkomen, was het aantal locale recidieven lager en leek een betere overleving te kunnen worden bereikt. Deze publicatie was aanleiding om de veelbelovende methode nader te bestuderen. Met financiële steun van het Koningin Wilhelmina Fonds was het mogelijk vier maanden, van december 1974 tot april 1975, in de kliniek van Sato, in Tokyo, te werken.

De methode om neusbijholten-carcinomen te behandelen zoals Sato in 1970 had beschreven, bleek inmiddels niet meer te worden toegepast en via meerdere schema's te zijn geëvolueerd tot een behandeling bestaande uit een zeer lage dosis radiotherapie, locale chemotherapie, "debulkende" chirurgie en frequent verwijderen van necrotisch materiaal.

Sato kwam tot dit schema, omdat hij waarnam dat de tumor tijdens infusie van 5-FU en BUdR, klinisch en histologisch bij een lagere dosis bestraling begon te verdwijnen, dan voorheen.

Daarnaast meende hij, op grond van de op dat tijdstip heersende ideeën over tumorimmunologie, dat enerzijds het aantal tumorcellen diende te worden gereduceerd en anderzijds de eigen afweer van de patiënt diende te worden gespaard, door de dosis bestraling en cytostatica zo laag mogelijk te houden. Toen bleek dat patiënten, bij wie intra-arteriële infusie van cytostatica wegens pijn

of mislukte catheterisatie niet plaats vond, toch goed reageerden op de behandeling, besloot Sato de intra-arteriële chemotherapie te staken.

De ontwikkeling van de behandeling volgens Sato is schematisch weergegeven in tabel I.1.

Periode	Behandeling	Dosis radiotherapie	Cytostatica (dosis)
-1961	nabestraling, maxillectomie	50-70 Gy	-
1961-1963	voorbestraling, maxillectomie	30-50 Gy	-
1963-1965	voorbestraling, maxillectomie, i.a. infusie	50-70 Gy	Endoxan mitomycine, e.a.
1965-1968	bestraling, i.a. infusie, antrotomie, locale necrotomie.	50-70 Gy	5-FU (20 X 250 mg)
1968-1971	bestraling, i.a. infusie, antrotomie, locale necrotomie.	30-50 Gy	5-FU/BUdR, 5-10 X 250/500 mg.
1971-sept. 1974	bestraling, i.a. infusie, antrotomie, tumorverwijdering tijdens operatie, locale necrotomie.	10-15 Gy	5-FU/BUdR, 5 X 250/500 mg.
sept. 1974-	bestraling, locale cytostatica, antrotomie, tumorverwijdering tijdens operatie, locale necrotomie.	10-15 Gy	5-FU crème

Tabel I. 1. Overzicht van de ontwikkeling van de behandeling volgens Sato.

Het leek van belang na te gaan of de behandelingsmethode volgens Sato ook voor onze patiënten geschikt was en zou leiden tot betere resultaten. Het is niet verwonderlijk dat nogal wat scepsis bestond over een methode, die de bestaande dogma's over het behandelen van maligne tumoren, namelijk hoge dosis bestraling en radicale chirurgie, terzijde had geschoven. Men meende dat een dergelijke behandeling zeer waarschijnlijk zou leiden tot een hoog percentage locale

recidieven, terwijl het manipuleren van de tumor de oorzaak zou zijn van een hoog percentage metastasen in de hals en op afstand. Sato vond echter in de periode van 1971 tot en met 1974 (tabel I.1.), een periode waarin de tumor werd gemanipuleerd, een lager percentage (40%) lokale recidieven dan in de periode vóór 1965 (80%), terwijl het percentage metastasen in de hals (15%) en op afstand (12%) hetzelfde bleef (Sato, persoonlijke mededeling).

De kritiek dat het in Japan zou gaan om een ander soort tumor dan in West Europa kon worden ontzenuwd, nadat een twintigtal preparaten uit de kliniek van Sato was bekeken (Prof.Dr. R.O. van der Heul) op eventuele verschillen in de hier geldende criteria voor maligniteit; in alle gevallen kon de in Japan gestelde diagnose worden bevestigd.

Toen bovendien bleek dat de behandeling volgens Sato gunstige resultaten opleverde bij onze patiënten met een recidief van een neusbijholtencarcinoom, werd besloten een prospectief onderzoek te starten naar de waarde van de methode.

In het onderzoek zijn niet opgenomen patiënten met een carcinoom van het neusseptum of van het vestibulum van de neus, omdat de prognose van deze groep beter is dan voor patiënten met een tumor in de neusbijholten (Lederman, 1970; Robin, 1981; McNicoll, 1984).

Voor het onderzoek komen in aanmerking patiënten met een plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom of adenocarcinoom, gelocaliseerd in de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis.

Tumoren van een ander histologisch type zijn te zeldzaam om bij dit onderzoek te betrekken.

Carcinomen uitgaande van de sinus frontalis of sinus sfenoidalis zijn uitzonderingen en patiënten met een dergelijke tumorlocalisatie zijn dan ook niet opgenomen in het onderzoek.

Voorts is uitgesloten van het onderzoek een groep patiënten waarbij de resultaten van de behandeling niet voldoende of geheel niet kon worden beoordeeld. Hiertoe worden gerekend patiënten:

- die eerder zijn behandeld voor een maligne tumor in het hoofd-hals gebied
- die de primaire behandeling elders hebben gehad
- van wie onvoldoende gegevens bekend zijn
- met metastasen op afstand
- die behandeling hebben geweigerd
- bij wie de tumor in de neusbijholten een metastase is van een primaire tumor elders in het lichaam
- met een sychrone tweede primaire tumor.

I.2. Doelstellingen van het onderzoek.

Het hoofddoel van het onderzoek is:

- na te gaan of de behandeling met de methode van Sato (vanaf januari 1976)

betere resultaten oplevert dan de behandelingsmethoden die voor 1976 werden toegepast. Hierbij wordt in eerste instantie gelet op de overlevingskansen van de patiënten in de beide behandelingsperioden.

Nevendoelstellingen, ten dele vooraf, maar ten dele ook in de loop van het onderzoek vastgesteld, zijn:

- na te gaan of de methode van Sato leidt tot een hogere frequentie van locale recidieven
regionaire metastasen
metastasen op afstand
in vergelijking met de behandelingen toegepast vóór 1976.
- inzicht te krijgen in de achtergronden van de behandeling volgens Sato.
- het beleid te veranderen, indien de resultaten van het onderzoek hiertoe aanleiding geven.

1.3. Indeling van het proefschrift.

Het ontbreken van een algemene geaccepteerde TNM-classificatie voor neusbijholtencarcinomen maakt vergelijken van gepubliceerde behandelingsresultaten van hachelijke zaak.

In hoofdstuk II worden enkele in gebruik zijnde TNM-classificaties en de wijze waarop de tumoruitbreiding klinisch wordt vastgesteld (klinische classificatie) besproken. Tevens wordt een nieuwe, afzonderlijke TNM-classificatie voorgesteld voor carcinomen van de sinus maxillaris en voor carcinomen van de sinus ethmoidalis.

Hoofdstuk III geeft een overzicht van de in de literatuur beschreven behandelingsresultaten in een aantal grotere patiëntenseries. Daarnaast worden enkele specifieke, voor de behandeling van neusbijholtencarcinomen relevante onderwerpen besproken.

In hoofdstuk IV worden behandeling en resultaten beschreven van patiënten met neusbijholtencarcinomen die van 1960 tot en met 1975 in Rotterdam zijn behandeld. De resultaten worden uitvoerig geanalyseerd.

In hoofdstuk V worden behandeling en resultaten besproken van patiënten die van 1976 tot en met 1983 zijn behandeld. De behandelingsmethode volgens Sato wordt gedetailleerd beschreven. De resultaten worden uitvoerig geanalyseerd.

In hoofdstuk VI worden de behandelingsresultaten van de beide perioden vergeleken met behulp van het overlevingsregressie model volgens Cox en worden de uitkomsten van de vergelijking besproken.

Hoofdstuk VII is gewijd aan de mogelijke achtergronden van de behandeling volgens Sato.

In hoofdstuk VIII worden enkele aanbevelingen gedaan over de diagnostiek, de classificatie en de behandeling van neusbijholtencarcinomen.

Hoofdstuk II.

CLASSIFICATIE VAN NEUSBIJHOLTENCARCINOMEN

II.1 Bespreking van enkele TNM-classificaties.

II.1.1 Inleiding.

De meest gebruikte classificatiesystemen voor maligne tumoren zijn de TNM-classificatie van de UICC* en de AJC.** Hoewel de UICC en de AJC "have been working along similar lines and with similar objectives" (AJC, 1983), bestaat tot nu toe geen overeenstemming in classificatie voor alle tumorlocalisaties. De plannen om in 1986 of 1987 te komen tot publicatie van uniforme classificaties voor alle tumorlocalisaties, zijn bekend gemaakt (Beahrs, 1984).

Het belang van een classificatiesysteem voor maligne tumoren, als methode om de tumoruitbreiding vast te leggen, wordt in min of meer gelijke woorden beschreven door UICC (1978/1982, p.7) en de AJC (1983, p.4). De UICC beschrijft dit als volgt:

- aid the clinician in the planning of treatment
- give some indication of prognosis
- assist in evaluation of the results of treatment
- facilitate the exchange of information between treatment centres
- contribute to the continuing investigation of human cancer.

Voor de neusbijholten bestaat tot nu toe geen algemeen geaccepteerde klinische TNM-classificatie. De UICC (1978/1982) schrijft over de neusbijholten: "The UICC has no recommendations at the present time". Toch is het niet zo dat geen voorstellen zijn gedaan tot classificatie van neusbijholtencarcinomen.

Na 1906, het jaar waarin Sebileau de eerste classificatie publiceerde, zijn vele voorstellen gevolgd. De meeste hiervan hebben historische waarde, omdat ze aan eerdere voorstellen iets toevoegden of veranderden. De eerste indelingen hadden voornamelijk een topografische opzet. Later werd ook rekening gehouden met de richting van de tumoruitbreiding als prognostische parameter.

De AJC hanteert sinds 1978 een TNM-classificatie voor carcinomen van de sinus maxillaris. De JJC heeft in 1977 een TNM-classificatie voor carcinomen van de sinus maxillaris geaccepteerd.

Behalve de genoemde classificaties van de AJC en de JJC zullen in dit hoofdstuk de voorstellen van het Institut Gustave Roussy, Lederman en Harrison worden besproken.

* UICC: Union International Contre le Cancer

** AJC: American Joint Committee on Cancer

*** JJC: Japanese Joint Committee

Het voorstel van het Institut Gustave Roussy, dat voorzover bekend niet buiten de grenzen van Frankrijk is toegepast, is van belang omdat het eenvoudig van opzet is en bruikbaar is voor alle neusbijholten. Het voorstel van Lederman is gebaseerd op de resultaten van een zeer grote serie patiënten; de classificatie wordt, bij gebrek aan een algemeen geaccepteerde classificatie, in vele instituten gebruikt wegens de eenvoud en toepasbaarheid voor alle neusbijholten. Het voorstel van Harrison is interessant omdat het tot stand lijkt te zijn gekomen door een evolutie van de ideeën over classificatie. Dit blijkt uit zijn uitspraak in 1973 "a more realistic division of cases would be into early and late" en in 1976 "early, late and intermediate tells us all we need to know".

II.1.2 AJC

Deze classificatie (tabel II.1), die alleen geldt voor de sinus maxillaris, is gebaseerd op het voorstel van Sisson uit 1963 (Sisson en Becker, 1981). Sisson maakte gebruik van de indeling van de sinus maxillaris in een postero-superior deel en een antero-inferior deel zoals deze is beschreven door Ohngren in 1933. De scheiding tussen het postero-superior deel en het antero-inferior deel wordt gevormd door een denkbeeldig vlak door de mediale ooghoek en de kaakhoek, ("malignancy plane"). Algemeen wordt aangenomen, dat tumoren in het antero-inferior deel (de infrastructuur) een betere prognose hebben dan die van het postero-superior deel (de suprastructuur) met zijn relatie tot de orbita, lamina cribrosa en fossa pterygopalatina (Ohngren, 1933; Dalley, 1959; Kimmel, 1960; Lederman, 1969; Rubin, 1972; Batsakis, 1980). Het onderscheid tussen T1 en T2 in de AJC-classificatie berust op het "malignancy plane" van Ohngren:

T1 is een tumor beperkt tot het slijmvlies van de infrastructuur.

T1	Tumor confined to the antral mucosa of the infrastructure with no bone erosion or destruction
T2	Tumor confined to the suprastructure mucosa without bone destruction or to the infrastructure, with destruction of medial or inferior bony walls only
T3	More extensive tumor invading skin of cheek, orbit, anterior ethmoid sinuses, or pterygoid muscle
T4	Massive tumor with invasion of cribriform plate, posterior ethmoids, sphenoid, nasopharynx, pterygoid plates, or base of skull

Table II. 1. T-categorieën van de AJC (1983) voor carcinomen van de sinus maxillaris.

T2 is een tumor die beperkt blijft tot het slijmvlies van de supra structuur of is een tumor van de infrastructuur met botdestructie van de bodem of de mediale wand van de sinus maxillaris.

De prognose van tumoren met doorbraak in de inferieure of mediale wand is in deze classificatie afhankelijk gesteld van de chirurgische resectabiliteit. Dergelijke tumoren zijn in het algemeen zonder al te veel problemen te reseceren.

Het prognostische verschil tussen T3-en T4-tumoren is eveneens gebaseerd op het principe van de resectabiliteit. Tumoren die zich uitbreiden in de wang, orbita, voorste ethmoidcellen of pterygoid-spieren (T3), zijn chirurgisch, al dan niet gecombineerd met bestraling, te behandelen, zij het dat de mutilatie vaak niet gering is.

T4-tumoren, gedefinieerd als tumoren met uitbreiding in lamina cribrosa, achterste ethmoidcellen, sinus sfenoidalis, nasopharynx, lamina pterygoidea en/of schedelbasis, zijn chirurgisch zeer lastig of niet te behandelen.

N0	No clinically positive node
N1	Single clinically positive homolateral node 3 cm or less in diameter
N2	Single clinically positive homolateral node more than 3 cm but not more than 6 cm in diameter or multiple clinically positive homolateral nodes, none more than 6 cm in diameter
N2a	Single clinically positive homolateral node, more than 3 cm but not more than 6 cm in diameter
N2b	Multiple clinically positive homolateral nodes, none more than 6 cm in diameter
N3	Massive homolateral node(s), bilateral nodes, or contralateral node(s)
N3a	Clinically positive homolateral node(s), one more than 6 cm in diameter
N3b	Bilateral clinically positive nodes (in this situation, each side of the neck should be staged separately; i.e., N3b: right, N2a; left, N1)
N3c	Contralateral clinically positive node(s) only
M0	No evidence of distant metastasis
M1	Distant metastasis present

Tabel II. 2. N- en M-categorieën van de AJC (1983) voor hoofd-halstumoren.

De N- en M-categorieën (tabel II.2) zijn die welke de AJC hanteert voor de andere hoofd-halstumor localisaties, uitgezonderd de speeksel- klieren. Ook de stadium indeling is dezelfde als voor de andere hoofd-halstumoren (tabel II.3.).

Stage I	T1, N0, M0
Stage II	T2, N0, M0
Stage III	T3, N0, M0
	T1, T2, T3; N1, M0
Stage IV	T4, N0 or N1, M0
	Any T, N2 or N3, M0
	Any T, any N, M1

Tabel II. 3. Stadiumindeling van de AJC (1983)
voor hoofd-halstumoren.

Commentaar.

Gebaseerd op de chirurgische mogelijkheden, is deze T-classificatie logisch van opbouw. Echter, het onderscheid tussen pterygoïdspieren (T3) en lamina pterygoïdea (T4) doet onlogisch aan, omdat beide structuren resectabel zijn. Tevens dient te worden opgemerkt, dat over de resectabiliteit van tumoren met doorgroei in de lamina cribrosa en/of ethmoiddak tegenwoordig anders wordt gedacht dan in de jaren zestig en de eerste helft van de jaren zeventig, de jaren waarin deze classificatie werd vastgelegd en craniofaciale technieken in de ontwikkelingsfase verkeerden (Ketcham, 1973; Sisson, 1976; Clifford, 1977; Bridger, 1980; Terz, 1980; Harrison, 1982).

Tumoren van het type T1 worden zelden gediagnostiseerd, omdat de meeste tumoren pas laat klachten geven en derhalve pas worden ontdekt als ze zich hebben uitgebreid. T1-tumoren vormen dan ook slechts een klein percentage van het totaal (Cheng, 1977, 4%; Lee, 1981, 11%; Bush, 1982, 0%). Dit heeft een ongelijke verdeling over de stadia tot gevolg.

De classificatie, gebaseerd op prognose als functie van de chirurgische mogelijkheden, laat geen plaats voor andere – bestaande of toekomstige – behandelingsmogelijkheden en heeft daardoor beperkte waarde. Een belangrijk voordeel van de AJC-classificatie is dat het systeem eenvoudig is toe te passen.

II.1.3 JJC

De T-classificatie van de JJC, geldig voor carcinomen van de sinus maxillaris, werd in 1972 gepubliceerd (Sakai, 1972) en in 1977 aan de UICC voorgesteld

(Sakai, 1983 I.). De voorstellen zijn gebaseerd op een retrospectieve studie van 541 patiënten die van 1970 tot en met 1973 in 11 instituten in Japan zijn behandeld. De classificatie kent vier T-categorieën (tabel II.4) en heeft de relatie van de tumor met de sinus maxillaris als grondslag.

T1	Tumor confined to maxillary sinus, with no evidence of bony involvement
T2	Tumor causing destruction of the bony wall, with the external periosteum remaining intact and the surrounding tissue not invaded but only compressed.
T3	Tumor infiltrated deeply into the surrounding tissue by penetration of the external periosteum, excluding the cases mentioned in the next category.
T4	Tumor extending to the base of the skull, the nasopharynx, the maxilla of the opposite side and/or the facial skin with ulceration.

Note:

T2 includes the minimal infiltration into the ethmoid cells and the exophytic tumor in the middle nasal meatus. In T4 'extending to the base of the skull' means not only the bony destruction of the base of the skull but also deep infiltration to the orbit with markedly limited eye movement or visual impairment extending to the temporal fossa with defects of the lateral bony wall of the orbit or the zygomatic arch and/or infiltration to the pterygoid muscle with even slight defects of the pterygoid process and marked trismus.

Tabel II. 4. T-categorieën van de JJC (1977) voor carcinomen van de sinus maxillaris.

T1 is een tumor beperkt tot het slijmvlies van de sinus maxillaris, zonder botaantasting.

T2 betekent een tumor die botdestructie veroorzaakt, waarbij het periost nog intact is, de omgeving comprimeert, maar niet infiltreert.

T3-tumoren infiltreren de omgevende structuren.

T4-tumoren breiden zich uit naar de schedelbasis en/of nasopharynx en/of andere maxilla en/of de wanghuid, met ulceratie.

De definities van de vier T-categorieën gaan vergezeld van een uitleg van enkele categorieën. Onder T2 dient ook te worden verstaan "minimale infiltratie van de ethmoid cellen en exophytische tumor in de meatus medius". Bij T4 behoren ook te worden gerekend tumoren met "diepe infiltratie in de orbita met duidelijke beperking van de oogbeweging of met visusklachten, uitbreiding in de fossa temporalis met defecten van de laterale orbitawand of arcus zygomaticus en/of infiltratie van de pterygoid spieren met defecten van de lamina pterygoidea en duidelijke trismus".

De classificatie wordt begeleid door een tabel ("check list") die de uitbreiding van de tumor in de diverse richtingen beschrijft (tabel II.5a) en door een figuur waarin de bij de tumoruitbreiding behorende T-categorie kan worden gevonden (tabel II.5b).

Superomedial	1. Mucosa	2. Bony wall	3. Mass in middle nasal meatus	4. Minimum infiltration into ethmoid cells
Superolateral	1. Mucosa	2. Bony wall	3. Defect of zygomatic bone	4. Infiltration into orbit with defect of orbital floor and displaced eyeball
Inferomedial	1. Mucosa	2. Bony wall	3. Mass in inferior nasal meatus	4.
Inferolateral	1. Mucosa	2. Bony wall	3. Mass in oral vestibulum	4. Extension to buccal mucosa
Anterior	1. Mucosa	2. Bony wall	3. Mass in oral vestibulum	4. Bulging and defect of orbital rim
Posterior	1. Mucosa	2. Bony wall	3. Infiltration into pterygo-palatine fossa with defect of posterior wall	4. Defect of tip of pterygoid process
Superomedial	5. Defect of orbital lamina	6. Deep infiltration into ethmoid cells	7. Defect of ethmoid roof	8. Wide defect of anterior base of skull
Superolateral	5. Defect of lateral wall of orbit	6. Defect of zygomatic arch	7. Extension into temporal fossa	8. Defect of base of skull
Inferomedial	5. Mass through hard plate	6. Extension to soft plate	7. Extension of nasal septum	8. Extension beyond the mid-line
Inferolateral	5. Swelling of cheek with adhesion	6. Ulceration of lateral facial skin		
Anterior	5. Swelling of cheek with adhesion	6. Ulceration of anterior, facial skin		
Posterior	5. Defect of base of pterygoid process	6. Extension to nasopharynx	7. Defect of orbital infundibulum with visual impairment	8. Defect of middle or posterior base of skull

Tabel II. 5A. 'Check sheet' behorend bij de JJC-classificatie

JJC	T1		T2			T3		T4	
Superomedial	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Superolateral	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Inferomedial	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Inferolateral	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
Anterior	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.		
Posterior	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.

Tabel II. 5B. Schema behorend bij de JJC-classificatie, waarin aangegeven de T-categorieën corresponderend met de diverse uitbreidingen in de 'check sheet'.

De N- en M-categorieën zijn die, welke de UICC hanteert voor hoofd- hals-tumoren (tabel II.6). De stadium indeling wijkt af van de indeling die de UICC en AJC hanteren (tabel II.7): T1N0- en T2N0- tumoren behoren beide tot stadium I (UICC en AJC: T2N0-stadium II), T3N0 behoort tot stadium II (UICC en AJC: stadium III), T4N0 en T1-4N1 behoren tot stadium III (UICC en AJC: T4N0 en T4N1 stadium IV, T1-3N1=stadium III), en T1-4N2-3 en TNM1 behoren tot stadium IV (UICC en AJC idem).

N0	No evidence of regional lymph node involvement
N1	Evidence of involvement of movable homolateral lymph nodes
N2	Evidence of involvement of movable contralateral or bilateral regional lymph nodes
N3	Evidence of involvement of fixed regional lymph nodes
M0	No evidence of distant metastases
M1	Evidence of distant metastases

Tabel II. 6. N- en M-categorieën van de UICC (1978) voor hoofd- halstumoren.

Stage I	: T1-2N0M0.
Stage II	: T3N0M0.
Stage III	: T4N0M0. T1-3, N1M0
Stage IV	: T4N1M0.
	any T, N2-3, M0
	any T, any N, M1

Tabel II. 7. Stadiumindeling van de JJC (1977) voor carcinomen van de sinus maxillaris.

Commentaar.

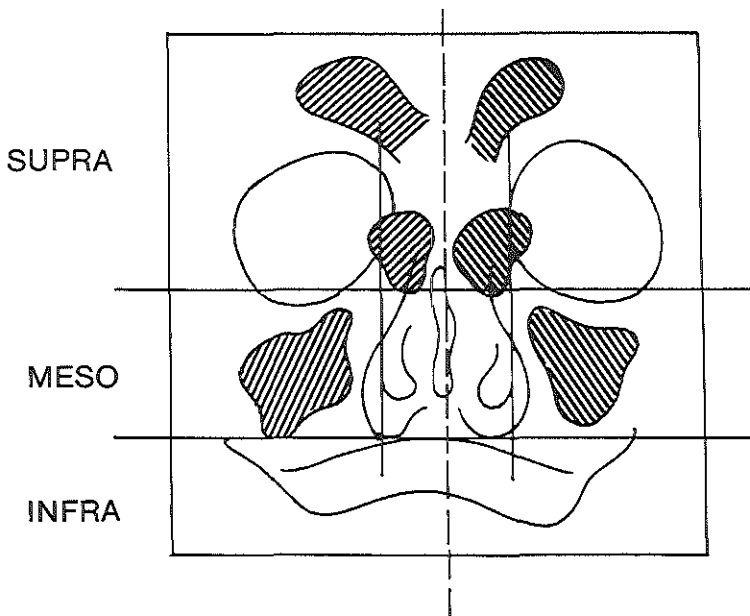
Het anatomische uitgangspunt als basis voor de classificatie met de chirurgische resectabiliteit als prognostische parameter, is een acceptabele opzet, omdat een dergelijke classificatie aangeeft wat met de beschikbare chirurgische mogelijkheden kan worden bereikt.

De JJC-classificatie wordt echter praktisch onbruikbaar door de supplementaire informatie die noodzakelijk is om na te gaan in welke categorie een bepaalde tumor dient te worden geclassificeerd. Zo blijkt bijvoorbeeld een tumor in het achterste deel van het antrum met "infiltration into pterygopalatine fossa with defect of posterior wall" met behulp van tabel II.5b tot de T3-categorie te behoren.

Voorts is het niet mogelijk met behulp van röntgentechnieken vast te stellen of bij een tumor die destructie van het bot heeft veroorzaakt en de omgeving comprimeert (T2), het periost nog intact is. Een dergelijke definitie is voor een klinische classificatie onbruikbaar. Daarnaast zijn termen als "minimal infiltration", "markedly limited", "marked trismus" en "deeply infiltrated" vaag en kunnen verwarring veroorzaken over de te kiezen categorie.

De T1-tumoren worden zelden gediagnostiseerd (1% Sakai, 1983 I.), waardoor de verdeling van de patiënten over de stadia niet gelijkmatig is. Ook bij de JJC-classificatie is de prognose afhankelijk van de chirurgische mogelijkheden, waardoor deze classificatie ongeschikt zou kunnen worden als andere behandelingsmethoden worden toegepast.

De classificatie is derhalve van beperkte waarde.



Figuur II. 1. Verdeling van de neusbijholten in regio's volgens Lederman (1969)

II.1.4. Lederman.

Lederman (1969) deed op grond van een retrospectieve analyse van 686 patiënten met maligne tumoren van de neus en neusbijholten, behandeld van 1933 t/m 1967, een voorstel tot classificatie van neus- en neus- bijholtentumoren. Gebaseerd op de oudste indeling voor de bovenkaak (Sebilleau, 1906), verdeelde Lederman door middel van twee horizontale lijnen, één door de orbitabodem en één door de bodem van de sinus maxillaris, de bovenkaak in een supra-, meso- en infrastructuur (regio's), en door middel van twee verticale lijnen, beiderzijds door de mediale orbitawand, in een mediaal en lateraal deel (figuur II.1). De infrastructuur bevat de processus alveolaris en het palatum durum. Tumoren die vanuit het antrum of de neus naar de mondholte perforeren worden tot de infrastructuur gerekend. De mesostructuur bevat de sinus maxillaris, de concha inferior, het grootste deel van de fossa nasalis ("respiratory part"), het septum en het vestibulum nasi. De suprastructuur bevat de sinus ethmoidalis, de concha media, de concha superior en het craniale deel van de fossa nasalis ("olfactory part"). De sinus frontalis en de sinus sphenoidalis kunnen voor classificatie doeleinden tot de suprastructuur worden gerekend. Uitgaande van de horizontale en verticale vlakken, onderscheidt Lederman drie T-categorieën (tabel II.8).

T1-tumoren blijven beperkt tot de structuur waarin de tumor is ontstaan bijvoorbeeld sinus, septum, concha.

Bij T2-tumoren is de uitbreiding horizontaal beperkt tot dezelfde regio of tot twee verticale aan elkaar grenzende regio's.

T3-tumoren worden verdeeld in twee subcategorieën. T3a bevat tumoren die zich uitbreiden in drie regio's met of zonder aantasting van de orbita; T3b-tumoren hebben zich uitgebreid buiten de bovenkaak bijv. in de nasopharynx, huid, mondholte, schedelholte, fossa pterygopalatina. Lederman meent dat T3a-tumoren zo zeldzaam zijn, dat hij suggereert deze categorie te laten vervallen, zodat alle uitgebreide tumoren als T3 kunnen worden geclassificeerd.

T1	Tumour limited to one sinus or a tissue of origin, e.g. turbinate or septum or nasal vestibule.
T2	Spread limited horizontally to the same region or two adjacent but vertically related regions.
T3(a)	Tumour involving three regions (with or without involvement of orbit).
(b)	Tumour extending beyond upper jaw, e.g. nasopharynx, cranial cavity, pterygopalatine fossa, skin or buccal cavity.

Tabel II. 8. T-categorieën van Lederman (1969)
voor neusbijholtencarcinomen.

De N- en M-categorieën zijn die, welke door de UICC worden gebruikt voor hoofd-halstumoren. Lederman hanteert geen indeling in stadia.

Commentaar.

De classificatie van Lederman is topografisch van opzet. De prognostische factor die erin kan worden gevonden is de afmeting van de tumor.

Zowel in de T2-als T3-categorie worden tumoren geclassificeerd die met de thans beschikbare behandelingsmethoden, een geheel verschillende prognose hebben. Zo valt een tumor uitgaande van de sinus ethmoidalis met uitbreiding in de orbita en een tumor van de mediale wand van de sinus maxillaris met uitbreiding in de fossa nasalis, in de categorie van "spread limited horizontally"; zij dienen dus beide als T2-tumor te worden geclassificeerd. Een tumor van de bodem van de sinus maxillaris met doorgroei in de mondholte wordt in dezelfde categorie, T3, geclassificeerd als een tumor die zich uitbreidt in een schedelgroeve of in de fossa infratemporalis.

In feite maakt de classificatie van Lederman onderscheid tussen kleine tumoren (T1 en T2) en grote tumoren (T3).

Ook voor deze classificatie geldt dat de verdeling over de T-categorieën niet gelijkmatig is, omdat de T1-tumoren zelden voorkomen (4,5%; Lederman, 1969).

De voordelen van het systeem zijn, dat het bruikbaar is voor classificatie van tumoren van de neus en alle neusbijholten, dat de toepassing eenvoudig is en dat de prognostische waarde van de T-categorieën niet afhankelijk is van de behandelingsmogelijkheden.

II.1.5 Harrison.

Gebaseerd op een retrospectieve studie van 86 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris heeft Harrison (1978) een T-classificatie voorgesteld (tabel II.9). De classificatie berust geheel op de in de praktijk gebleken uitbreidingswegen van carcinomen van de sinus maxillaris. De chirurgische resectabiliteit bepaalt de diverse T-categorieën.

T1 bevat tumoren die beperkt blijven tot het slijmvlies van de sinus maxillaris, zonder tekenen van botaantasting.

T2 toont erosie van het bot, maar tast de huid van het aangezicht, de orbita, fossa pterygopalatina of ethmoidcellen niet aan.

Bij T3-tumoren bestaat aantasting van de omgevende structuren zoals orbita, sinus ethmoidalis en huid van het aangezicht.

De T4-categorie bevat tumoren met uitbreiding naar de nasopharynx, sinus sfenoidalis, lamina cribrosa of fossa pterygopalatina.

-
- | | |
|----|---|
| T1 | Tumor limited to the antral mucosa with no evidence of bone erosion. |
| T2 | Bone erosion without evidence of involvement of facial skin, orbit, pterygopalatine fossa or ethmoidal labyrinth. |
| T3 | Involvement of orbit, ethmoidal labyrinth or facial skin. |
| T4 | Tumor extension to nasopharynx, sphenoidal sinus, cribriform plate or pterygopalatine fossa. |
-

Tabel II. 9. T-categorieën van Harrison (1978) voor carcinomen van de sinus maxillaris.

Harrison geeft bij de definities de toelichting dat bij de T2-categorie ook de tumoren behoren die de processus alveolaris of het palatum durum aantasten.

De categorieën T1 en T2 bevatten kleine carcinomen die zelden worden gediagnostiseerd. Ze kunnen chirurgisch goed worden behandeld. Harrison maakt echter een uitzondering voor de tuberositas maxillae, omdat deze dicht tegen de lamina pterygoidea ligt.

T3- en T4-tumoren zijn de grotere tumoren met een slechte prognose. Het onderscheid tussen T3 en T4 vindt Harrison vaak lastig, tenzij de tumor een massale uitbreiding toont. Bij T3-tumoren speelt chirurgie gevolgd door reconstructieve maatregelen nog een rol, bij T4-tumoren echter niet meer. In een latere publicatie (Harrison, 1981) zijn tumoren die de lamina cribrosa aantasten, uit de T4-categorie gelaten; en Harrison stelt voor deze tumoren in de T3-categorie te classificeren, omdat craniofaciale technieken resectie ervan mogelijk maken.

De N- en M-indeling, evenals de stadium-indeling, zijn die van de UICC.

Commentaar.

De uitbreiding van de tumor, zoals die zich klinisch presenteert, en de chirurgische resectabiliteit als prognostische parameter, vormen de basis van de classificatie van Harrison. Evenals voor de andere besproken classificaties, geldt de ongelijkmatige verdeling van patiënten over de stadia t.g.v. het zelden voorkomen van T1- en T2-tumoren, ook voor de classificatie van Harrison (T1 : 2,3%, T2 : 4,6%; Harrison, 1978).

De beperking, dat de prognostische waarde van de classificatie afhankelijk is gesteld van de chirurgische mogelijkheden, gaat ook op voor de classificatie van Harrison. Immers, als de behandelingsmogelijkheden veranderen (Harrison, 1981), moet de classificatie worden aangepast. Voorts is de classificatie alleen bruikbaar voor carcinomen van de sinus maxillaris.

Ondanks de aparte aanvulling op de T2-categorie, is de classificatie eenvoudig en derhalve gemakkelijk toe te passen.

II.1.6 Institut Gustave-Roussy.

Het Institut Gustave-Roussy (I.G.R.) heeft in 1961 een voorstel gedaan tot classificatie van neusbijholtencarcinomen (tabel II.10). Deze T-classificatie wordt uitsluitend teruggevonden in de franse literatuur. (Marandas, 1983; Simon, 1980; Lecointre, 1980; Leroux-Robert, 1976). De classificatie is toepasbaar voor de neus en de neusbijholten.

T1	Tumeur de moins de 1 cm ² sans lyse osseuse.
T2	Tumeur de plus de 1 cm ² sans lyse osseuse.
T3	Tumeur avec atteinte d'une structure et ostéolyse radiologique.
T4	Tumeur avec ostéolyse radiologique et atteinte de plusieurs structures osseuses (ou extension à la peau, orbite, ...).

Tabel II. 10. T-categorieën van het I.G.R. (1961) voor neusbijholtencarcinomen (Marandas, 1983).

T1 bevat tumoren kleiner dan 1 cm², zonder radiologische aanwijzing voor botaantasting.

T2-tumoren zijn groter dan 1 cm², zonder radiologische aanwijzing voor botaantasting.

T3-tumoren beperken zich tot één structuur, bijvoorbeeld een sinus of de neus, en tonen botaantasting, maar niet buiten de neus of de neusbijholten.

T4-tumoren breiden zich uit door meerdere botwanden of buiten de neus of de neusbijholten bijvoorbeeld orbita, fossa pterygopalatina.

De N- en M-categorieën zijn die van de UICC.

Commentaar.

De classificatie van het I.G.R. berust op de grootte van de tumor en de mate van de uitbreiding, zoals deze zijn waar te nemen bij klinisch en röntgenologisch onderzoek. In dit opzicht lijkt de classificatie het meest op die van Lederman.

Het gebruik van een T3-en T4-categorie, lijkt een logische scheiding tussen tumoren die zich beperken tot het neus- en neusbijholtencomplex en de tumoren die buiten de grenzen van dit complex groeien. Het verschil tussen T1- en T2-tumoren is minder duidelijk, omdat beide categorieën tumoren bevatten die per definitie beperkt blijven tot de anatomische structuur waarin ze zijn ontstaan, zonder tot botaantasting te leiden. Daarnaast worden T1-tumoren zelden gediagnostiseerd. De verdeling over de stadia zal derhalve niet gelijkmatig zijn.

Voorts is een tumor van het type T2 in de sinus ethmoidalis moeilijk voor te stellen. Een tumor met een dergelijke afmeting heeft zonder twijfel botdestructie van de wanden van de ethmoidcellen veroorzaakt. Een röntgenbeeld, dat bij de classificatie van het I.G.R. leidt tot een T2-ethmoid tumor, lijkt eerder te zijn veroorzaakt door retentie van slijm in de ethmoid cellen dan door tumoruitbreiding.

Voordelen van de I.G.R.-classificatie zijn de toepasbaarheid voor neus en neusbijholten, de eenvoud van de formuleringen van de diverse T-categorieën en een prognose stelling, onafhankelijk van de behandelingsmogelijkheden.

II.1.7 Prognostische waarde.

Sakai e.a. (1983 I.) vergeleken het T-classificatiesysteem van de AJC met dat van de JJC. Zij menen dat het systeem van de JJC beter is omdat het de criteria voor de verschillende categorieën nauwkeuriger omschrijft en omdat bij de classificatie een lijst behoort waarin de uitbreiding in de verschillende richtingen wordt aangegeven. Tevens zijn zij van mening dat de JJC-classificatie een betere verdeling van de gevallen over de T-categorieën geeft. Deze opvatting wordt geïllustreerd met het voorbeeld van 283 volgens de AJC-geclassificeerde T3-tumoren die in de JJCclassificatie worden gesplitst in 133 T2-, 128 T3- en 22 T4-tumoren, met een duidelijke gradiënt in de 5-jaarsoverleving: T2-50%, T3-41% en T4-26%. De 170 T4-tumoren van de AJC worden 109 T3- en 61 T4-tumoren in de JJC-classificatie, met een 5-jaarsoverleving van respectievelijk 37% en 21%. Niet vermeld wordt echter of deze verschillen significant zijn en evenmin wordt vermeld of de opsplitsing van de T2-, T3 en T4-tumoren van de JJC-classificatie in de AJC-classificatie wel of niet significante verschillen oplevert.

Op de AJC/UICC Unification Meeting (december 1984, Hawaii) vergeleek Ono, mede-auteur van het hierboven aangehaalde artikel, nogmaals de AJC- en JJC-classificatie. 169 patiënten met AJC- T3-tumoren worden in de JJC-classificatie opgesplitst in 46 T2-, 98 T3- en 25 T4-tumoren. De 3-jaarsoverleving is respectievelijk 61%, 54% en 54%. De 159 volgens de AJC als T4 geclassificeerde tumoren werden in de JJC-classificatie 43 T3- en 116 T4-tumoren met een 3-jaars-overleving van respectievelijk 49% en 40%. Ono levert hierbij als commentaar "no difference is observed between these two groups". De verdeling van 141 JJC-T3-tumoren in de T3 (98) en T4 (43) categorie van de AJC-classificatie levert geen verschil in prognose op in beide groepen: T3 54% en T4 49%. Voor de 141 JJC-T4-groep wordt na verdeling over de T3 (25)- en T4 (116)-categorie van de AJC een niet statistisch significant verschil gevonden. De AJC vindt voor T2NO-, T3NO- en T4NO-tumoren een 3-jaarsoverleving van respectievelijk 64%, 56% en 43%. De JJC vindt voor dezelfde categorieën een 3-jaarsoverleving van respectievelijk 64%, 53% en 43%.

Cheng en Wang (1977) classificeerden retrospectief 50 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris volgens het systeem van de AJC en rapporteren de overleving van de patiënten per T-categorie. De 3-jaarsoverleving is

T1 : 1/2, T2 : 5/11 (45%), T3 : 10/34 (29%) en T4 : 1/3. Zij vermelden niet of deze verschillen statistisch significant zijn.

Bridger e.a. (1978) vinden in een retrospectieve studie van 113 patiënten met een sinus maxillaris carcinoom (38 pt. T1 en T2, 31 pt. T3, 34 pt. T4), dat de classificatie van de AJC een statistisch significant verschillende overleving laat zien voor "early cases" (T1, T2) en "late cases" (T3, T4). De actuariële 5-jaarsoverleving is 44% voor T1 en T2, 31% voor T3 en 10% voor T4. Het verschil in overleving tussen patiënten met T3- en T4-tumoren is niet significant.

Lee en Ogura (1981) gebruiken eveneens de AJC-classificatie. Van de 96 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris hebben 7 een T1-, 17 een T2-, 27 een T3- en 54 een T4-tumor. Zij vinden een dalen van het overlevingspercentage bij stijgen van de T-categorie: T1 60%, T2 38%, T3 21% en T4 18% 5-jaarsoverleving. Of deze verschillen statistisch significant zijn wordt niet vermeld.

St. Pierre en Baker (1983) classificeerden 61 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris volgens de AJC voorschriften. Eén patiënt heeft een T1-tumor, 8 een T2-, 21 een T3- en 31 een T4-tumor. De 5-jaarsoverleving is 75% (6/8) voor T2, 28,5% (6/21) voor T3 en 19,4% (6/31) voor T4. Ook zij vermelden niet of de verschillen statistisch significant zijn. Shidnia e.a. (1984) vermelden in een studie van 88 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris hun resultaten per T-categorie. Zij gebruiken de AJC-classificatie. De absolute overleving na 30 maanden is 0/2 T1, 23% (3/13) T2, 30% (9/30) T3 en 16% (7/43) T4. Over eventuele statistische significantie wordt niet gesproken.

Weliswaar wordt de AJC-classificatie ook door andere auteurs gehanteerd, maar in die gevallen niet gebruikt om de overlevings-percentages per T-categorie of stadium te berekenen (Weymuller, 1980; Frich, 1982; Bush, 1982; Beale, 1983). Van de auteurs die naast Sakai de JJC-classificatie hanteren vermeldt alleen Shibuya (1984) zijn resultaten in de periode 1973-1982 van de T2- (39 pt.) en T3-tumoren (76 pt.). De actuariële 5-jaarsoverleving is respectievelijk 73% en 48%.

Gadeberg e.a. (1984) vergelijken de classificaties van de AJC, Lederman en Harrison bij 49 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris. De classificatie van de AJC en van Lederman laten beide voor een hogere T-categorie een lagere 10-jaarsoverleving zien. De classificatie van Harrison discrimineert, in dit materiaal, niet tussen T2- en T3-tumoren. Tevens testen zij de classificatie van Lederman bij 80 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de neus en neusbijholten. Ook hier vinden zij een dalende 10-jaarsoverleving voor stijgende T-categorieën. Tevens vinden zij, dat de op de röntgenfoto gemeten grootste tumorafmeting, uitgedrukt in centimeters, een vrijwel identieke correlatie toont met de 10-jaarsoverleving. De resultaten van behandeling van het patiëntenmateriaal van Harrison zijn niet in relatie met de door hem voorgestelde T-categorieën gepubliceerd, noch door hemzelf, noch door Lund, die het patiëntenmateriaal van Harrison van de jaren 1961-1981 bewerkte (Lund, 1983 l.). Evenmin is dit met het patiëntenmateriaal van Lederman gebeurd. Lederman heeft zelf de resultaten berekend over 10 histologische groepen, verdeeld over 3 anatomische localisaties, hiermee het materiaal opsplitsend in vele kleine groe-

pen, waarvan meer dan de helft 10 of minder patiënten telden. McNicoll e.a. (1984), afkomstig uit hetzelfde instituut als Lederman, doen geen poging hun materiaal in te delen volgens de door Lederman voorgestelde classificatie.

Van de auteurs die de TNM-classificatie van het IGR hanteren, vermeldt alleen Leroux-Robert (1976) zijn resultaten per T-classificatie. Bij 138 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris en sinus ethmoidalis vindt hij een 5-jaars genezingspercentage ("pourcentage de guerisons") van 100% (2/2) voor T1-tumoren, 51% (25/49) voor T2-tumoren, 35% (24/68) voor T3-tumoren en 10% (2/19) voor T4-tumoren. Of de verschillen statistisch significant zijn wordt niet vermeld.

Commentaar.

Van de besproken classificaties kan over de AJC-, de JJC- en de IGR-classificatie een oordeel over de prognostische waarde worden uitgesproken op grond van de literatuur. De classificaties van Lederman en Harrison worden slechts in het kleine patiëntenbestand van Gadeberg (1984) getoetst.

In de series waar de AJC-classificatie is gebruikt, kan in het algemeen een duidelijke gradiënt in de overleving worden gezien, waarbij de beste overleving wordt gevonden voor de T1-tumoren en de slechtste voor de T4-tumoren. De overleving van T3- en T4-tumoren is soms echter niet of nauwelijks verschillend. Over de statistische significantie van de verschillen in overleving tussen T3- en T4-tumoren wordt in één publicatie melding gemaakt; in dit geval waren de verschillen niet significant (Bridger, 1978).

Ook de series waarin de JJC-classificatie wordt gebruikt, tonen een gradiënt in de overleving, echter zonder vermelding van eventuele significante verschillen.

Hetzelfde geldt voor de classificatie van het IGR.

De classificaties van AJC, JJC en IGR lijken dus een beeld te geven van de prognose.

De kritiek van de JJC op de AJC-classificatie is gebaseerd op het feit dat de JJC kan aantonen dat binnen een T-categorie van de AJC-classificatie een gradiënt kan worden gevonden, die over de verschillende T-categorieën van de JJC kan worden verdeeld. Deze bevinding is juist. De resultaten van deze herindeling steunen echter niet de bewering dat de JJC-classificatie beter is dan de AJC-classificatie. De verschillen in overleving zijn in de eerste publicatie klein (Sakai, 1983 l.), en in de tweede (Ono, 1984) zeer klein of niet aanwezig. Het gebruik van fijner gedetailleerde criteria leidt wel tot een verdeling in meerdere categorieën, maar in dit geval niet tot een duidelijk verschil in prognose. De prognostische superioriteit van de JJC-classificatie is op deze manier dan ook niet aangetoond. Los van de prognostische waarde van de classificatie blijkt uit de publicatie van Sakai niet dat de herverdeling in meerdere T-categorieën aanleiding zou hebben gegeven tot een verandering van de behandeling.

II.2. Vaststellen van de klinische classificatie.

II.2.1 Inleiding.

Onder klinische classificatie wordt verstaan het vaststellen van de uitbreiding van de tumor, uitgedrukt in T, N en M, vóór het begin van de behandeling. Zowel de UICC (1978/1982) als de AJC (1983) geven voor alle tumorlocalisaties aan, welke de "minimum requirements for assessment" van de klinische classificatie zijn. In het algemeen is de klinische classificatie gebaseerd op gegevens verzameld bij klinisch, radiologisch en endoscopisch onderzoek, aangevuld met andere relevante gegevens bijvoorbeeld laboratorium- en isotopenonderzoek.

De TNM-classificatie is bedoeld voor maligne tumoren ("cancer"). De UICC geeft bij alle tumorlocalisaties aan voor welk histologisch type de classificatie geldt. Voor de beschreven hoofd-halstumoren is dit het carcinoom. De AJC beschrijft niet expliciet voor welk histologisch type de classificatie geldt.

Voor de toepassing van de klinische classificatie hebben de UICC (1978/1982) en de AJC (1983) enkele algemene regels geformuleerd: 1. in alle gevallen dient de diagnose histologisch te zijn bevestigd; 2. indien eenmaal de klinische classificatie is vastgesteld, mag deze niet meer worden veranderd.

De UICC (1978/1982) schrijft bovendien nog voor dat bij twijfel over de juiste T-, N- of M-categorie, de laagste categorie dient te worden gekozen bijv. T1 i.p.v. T2.

Voor sommige tumorlocalisaties, die slecht toegankelijk zijn voor klinisch onderzoek bijvoorbeeld maag, ovarium, prostaat, hebben de UICC en de AJC chirurgische exploratie toegevoegd aan de onderzoeksmethoden voor het tot stand komen van de klinische classificatie.

De UICC heeft de klinische classificatie van de neusbijholten tot nu toe als te onnauwkeurig beschouwd en heeft derhalve geen van de voorstellen tot classificatie geaccepteerd. Het is niet ondenkbaar dat computertomografie deze bezwaren voor een groot deel kan wegnemen.

II.2.2 Primaire tumor.

Voor het vaststellen van de uitbreiding van de primaire tumor in de neusbijholten schiet het klinisch onderzoek te kort. Weliswaar kan nasendoscopie aanvullende informatie opleveren, de belangrijkste bijdrage is altijd geleverd door het röntgenonderzoek. Helaas heeft het planigram nooit beelden opgeleverd die nauwkeurig genoeg waren voor een betrouwbare klinische classificatie. Bekende tekortkomingen van de planigrafie van de neusbijholten zijn het onvoldoende zeker aantonen van botdestructie van dunne wanden, het onnauwkeurig aantonen van tumorgroei in de omgevende structuren en het onvermogen slijmretentie te onderscheiden van tumorgroei.

Computer tomografie (CT) wordt beschouwd als een grote stap voorwaarts bij het bepalen van de tumoruitbreiding.

Jing e.a. (1978) vergelijken de nauwkeurigheid van planigrafie met die van CT, aan de hand van de tijdens de operatie vastgestelde tumoruitbreiding. Zij concluderen dat CT gelijkwaardig is aan planigrafie wat betreft het aantonen van botdestructie en dat CT superieur is bij het vaststellen van de uitbreiding van de tumor in de omgeving.

Parsons en Hodson (1979) vinden dat CT de tumoruitbreiding beter weergeeft dan het planigram, vooral wanneer het gaat om de uitbreiding in de orbita of in de fossa pterygopalatina. Tevens vinden zij coronaire coupes essentieel om de lamina cribrosa en de orbitabodem af te beelden.

Bilaniuk en Zimmerman (1980) menen dat CT de enige methode is die nauwkeurig de mate van tumoruitbreiding in de orbita kan vaststellen. Nehen e.a. (1981) verrichtten bij 31 patiënten met tumoren van de neusbijholten en nasopharynx 35 maal planigrafie en CT. In 19 gevallen (54%) is de informatie van CT superieur aan die van planigrafie, in 7 gevallen (20%) gelijkwaardig, in 8 gevallen (23%) vullen CT en planigrafie elkaar aan en in 1 geval (3%) is de informatie van het planigram beter dan die van de CT.

Kondo e.a. (1982) vergelijken bij 37 patiënten met een maligne tumor van de sinus maxillaris, de klinische classificatie, vastgesteld m.b.v CT, met de peroperatieve bevindingen. Slechts in één geval was herclassificatie van T3 naar T4 nodig. Zij vinden CT betrouwbaar bij het vaststellen van botdestructie en uitbreiding van de tumor in de weke delen. Als nadeel noemen ze het onvermogen van CT onderscheid te maken tussen slijm en tumor, hoewel intraveneus contrast soms een aanwijzing kan geven. Ondanks CT, vinden zij het vaak lastig de juiste plaats van ontstaan van de tumor aan te geven. In een latere studie (Kondo, 1985) komen zij tot de conclusie dat met betere CT-scanners meer tumoren in een hogere T-categorie worden ingedeeld, omdat de tumorafbeelding nauwkeuriger is.

Som (1982) adviseert het gebruik van een nieuwe generatie CT-scanner (high resolution scan) en contrast om de grens tussen tumor en slijm te bepalen.

Jeans e.a. (1982) bestudeerden de invloed van CT op de indeling van tumoren in de T-categorieën. Van de patiënten die waren geclassificeerd met behulp van een overzichtsfoto (X-sinus) of een planigram, wordt 57% op grond van de informatie van CT, in een hogere T-categorie ingedeeld.

Lund e.a. (1983 II.) gebruikten CT bij de preoperatieve evaluatie van 22 patiënten die een cranio-faciale resectie ondergingen. In 78% van de bestudeerde anatomische gebieden was de informatie van de CT in overeenstemming met de chirurgische en histologische bevindingen. Tiwari (1986) bevestigt dat de tumoruitbreiding met CT goed zichtbaar wordt gemaakt, maar noemt als beperking, dat CT geen onderscheid maakt tussen botdestructie door druk of door tumorinvasie.

De meeste auteurs zijn van mening, dat bij CT-onderzoek coupes in het transversale en coronaire vlak dienen te worden gemaakt, vooral als het gaat om het afbeelden van de orbitabodem en de lamina cribrosa (Hesselink, 1978; Jing, 1978; Mödder, 1979; Parsons, 1979; Nehen, 1981; Bilaniuk, 1982; Jeans, 1982; Mancuso, 1982; Lund, 1983).

Het gebruik van kernspinresonantie tomografie (NMR) lijkt in de nabije toekomst een belangrijke rol te gaan spelen in de diagnostiek van hoofd- hals-tumoren (Tress, 1985; Valk, 1986; Baker, 1986).

Toepassingen van deze techniek voor de diagnostiek van tumoren van de neusbijholten zijn tot nu toe niet gepubliceerd.

II.2.3. Regionale metastasen.

Carcinomen van de neusbijholten metastaseren niet frequent naar de regionale klieren. Het percentage primaire (bij het eerste bezoek aangetoonde) regionale metastasen van carcinomen van de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis dat in de literatuur wordt vermeld, wisselt van kleiner dan 5% (Harrison, 1982) tot 26% (Shidnia, 1984). In de meeste series ligt het percentage primaire halskliermetastasen tussen de 10% en 15%.

Over de zeer slechte prognose van patiënten met primaire regionale metastasen van neusbijholtencarcinomen bestaat weinig verschil van mening (Kurohara, 1972; Jesse, 1975; Bridger, 1978; Robin, 1980; Weymuller, 1980; Harrison, 1982; Gullane, 1983; Flores, 1984). Sommige auteurs vragen zich dan ook af of patiënten, die bij het eerste onderzoek regionale metastasen blijken te hebben, niet alleen palliatief behandeld moeten worden (Stell, 1976; Bridger, 1978; Gullane, 1983).

Het bepalen van uitbreiding van de tumor naar de halsklieren is een probleem dat bestaat voor alle hoofd- halstumoren. Palpatie van de hals blijkt onbetrouwbaar. Bij een retrospectieve studie van 732 patiënten met een hoofd- halstumor bleek in 15% van de gevallen de klinisch als N0 beoordeelde hals toch metastasen te bevatten bij histologisch onderzoek van het halsklierdissectiepreparaat. (Spiro e.a. 1974). Uit dezelfde studie bleek ook dat in 10% van de gevallen waarin een vergrote klier als N+ was beoordeeld, dit bij histologisch onderzoek niet kon worden bevestigd. Ook andere auteurs bevestigen de onbetrouwbaarheid van het klinisch vaststellen van tumoruitbreiding in de halsklieren (Razack, 1978; Barrs, 1979; De Santo, 1982).

In het geval van de fout-negatief beoordeelde hals gaat het om kleine klieren, die niet kunnen worden gevoeld, of om microscopische tumorhaarden in niet-vergrote klieren.

De mogelijkheid om met CT de nauwkeurigheid van het vaststellen van halskliermetastasen te verhogen is door meerdere auteurs onderzocht. Mancuso e.a. (1981) definiëren de CT-kriteria voor halskliermetastasen als volgt:

1. een met contrast niet aankleurende massa, groter dan 15mm, in een lymfklierstation.
2. een slecht afgrensbare of onregelmatig begrensde massa in een lymfklierstation.
3. groepjes van 3 of meer klieren, van 8-15 mm, die tegen elkaar liggen en wel of niet van elkaar zijn te onderscheiden.

4. een centrale opheldering in de verdachte kliermassa.
5. obliteratie van weefselvlakken tussen lymfklierstations, in het bijzonder rond de a. carotis, in een niet bestraalde en niet geopereerde hals.

Het onderscheid tussen reactieve klieren en metastatische klieren is echter niet altijd te maken, omdat de afwijkingen die met CT worden gevonden bij beide situaties kunnen passen (Som, 1978; Mödder, 1979; Reede, 1982).

Friedman e.a. (1984) vergelijken bij 50 patiënten met een hoofd-halstumor de nauwkeurigheid van de palpatie van de hals met die van "high resolution" CT, met histologische controle van het halsklierdissectiepreparaat. De nauwkeurigheid van palpatie is 82% (2x fout positief, 7x fout negatief), van CT 90% (3x fout positief, 2x fout negatief).

Stevens e.a. (1985) komen in een soortgelijk onderzoek bij 40 patiënten tot vergelijkbare resultaten: palpatie van de hals is in 70% en CT in 93% van de gevallen correct.

Van groot belang lijkt het gebruik van echografie voor het onderzoek van de hals.

Hajek (1986) vergelijkt bij 74 patiënten met een maligne tumor in het hoofd-halsgebied de resultaten van palpatie van de hals met die van echografie. Bij palpatie van de hals werden bij 15 patiënten bilateraal (groep I), bij 27 patiënten unilateraal (groep II) en bij 32 patiënten geen klieren (groep III) gevoeld. Echografie liet bij 43 patiënten klieren zien die bij palpatie niet waren ontdekt: in groep I (bilateraal) 8 maal (53%), in groep II (unilateraal) 18 maal beiderzijds (67%) en in groep III (geen klieren) 15 maal (47%).

In alle gevallen werden de bevindingen gecontroleerd met een histologische diagnose door middel van een biopsie of een halsklierdissectie. Bij 55 patiënten bij wie een halsklierdissectie werd verricht, werd in drie gevallen (5,5%) een kliermetastase gevonden die met echografie niet was aangetoond en in drie gevallen (5,5%) werden meer metastasen gevonden dan met echografisch onderzoek waren beschreven. Ook werd bij een aantal patiënten met echografie invasie van spieren, subcutis of vaatwand aangetoond. Bij 41% van de patiënten had echografie een grotere chirurgische ingreep tot gevolg; bij 14% werd op grond van echografie afgezien van chirurgie wegens te ver gevorderde tumorgroei. Hajek meent dat echografie beter dan CT verschil kan maken tussen impressie of invasie van vaatwanden door tumor.

In onze kliniek werd de gevoeligheid van echografie voor het aantonen van subklinische lymfklieren nagegaan (Baatenburg de Jong, 1987). Van 106 patiënten met een maligne tumor in het hoofd-halsgebied werd bij 64 patiënten geen halsklier gepalpeerd. Echografie toonde bij 20 van hen een vergrote lymfklier aan, die 11 maal op een metastase bleek te berusten bij cytologisch en/of histologisch onderzoek. Bij alle patiënten werden de gepalpeerde klieren ook met echografie aangetoond. Tweemaal werd in het halsklierdissectiepreparaat een metastase aangetoond die met echografie niet was gevonden.

Een mogelijkheid om vast te stellen of een palpabele dan wel een met CT of

echografie gevonden halsklier tumorcellen bevat, wordt geboden door de cytologische punctie. De methode wordt reeds jaren in onze kliniek toegepast en is bij plaveiselcelcarcinomen zeer betrouwbaar gebleken (De Jong en Blonk, 1977). Deze ervaring wordt bevestigd door vele anderen (Meyers, 1978; Young, 1981; Frable, 1982; Weymuller, 1983; Feldmann, 1983; Strong MS, 1985).

Cytologische punctie levert zeer betrouwbare resultaten op als de punctie en het vervaardigen van de preparaten wordt uitgevoerd door iemand met ervaring en de beoordeling geschiedt door een ervaren cytopatholoog; in het ideale geval is deze ervaring verenigd in één persoon (Blonk, 1985). Cytologische punctie op geleide van het echografische beeld, maakt het mogelijk klieren met een diameter van 5 mm of groter te punteren.

II.2.4 Metastasen op afstand.

Bij patiënten met een neusbijholtencarcinoom wordt in minder dan 5% van de gevallen een metastase op afstand gevonden bij het eerste bezoek (Pointon, 1969; Bridger, 1978; St. Pierre, 1982; Flores, 1984). Zoals ook geldt voor andere hoofd-halstumoren, worden de metastasen meestal aangetroffen in longen, lever en botten (Probert, 1974; Dennington, 1980).

Het opsporen van longmetastasen gebeurt met behulp van de conventionele röntgenfoto van de thorax. Indien hierop afwijkingen worden gezien kunnen longplanigrafie, CT, sputumcytologie, bronchoscopie en/of cytologie van het spoelvocht volgen.

Afwijkingen van de leverfuncties of afwijkingen bij palpatie van de lever rechtvaardigen verder onderzoek zoals echografie, leverscan, CT en/of leverbiopsie.

Botmetastasen gaan gewoonlijk gepaard met pijn. Ze kunnen worden aangetoond met röntgenonderzoek, botscan, CT, botpunctie en/of botbiopsie.

De prognose van patiënten met metastasen op afstand is zonder uitzondering infaust.

II.2.5 Commentaar

Computertomografie is een grote stap voorwaarts bij het vaststellen van de uitbreiding van neusbijholtentumoren. De literatuur laat hierover geen twijfel bestaan; ook onze eigen ervaring met CT kan deze uitspraak bevestigen. Ondanks de beperkingen dat CT niet in alle gevallen botdestructie kan vaststellen, niet altijd kan onderscheiden tussen botdestructie door druk of door tumorinvasie en zelden tumor van slijm of ontstoken slijmvlies kan onderscheiden, is de nauwkeurigheid van het afbeelden van de primaire tumor met CT sterk verbeterd. De belangrijkste winst van CT is de zeer goede afbeelding van infiltratie van tumor in de omgevende structuren zoals de fossa pterygopalatina, de orbita, de fossa infratemporalis, de nasopharynx en de schedelgroeven.

Om de uitbreiding van de tumor in drie richtingen te kunnen vaststellen kan niet worden volstaan met transversale coupes, maar zijn coronaire coupes onmisbaar. Vooral voor het aantonen van botdestructie van horizontaal verlopende structuren, zoals orbitabodem, lamina cribrosa en schedelbasis, kunnen coronaire coupes niet worden gemist. Bij sommige patiënten is het niet mogelijk coronaire CT coupes te maken, omdat de nek niet ver genoeg naar achteren kan worden gebogen. Slechts als deze situatie bestaat, kunnen coronaire coupes achterwege worden gelaten.

Het gebruik van intraveneus contrast heeft geen grote betekenis voor het vaststellen van de uitbreiding van carcinomen van de neusbijholten. In de literatuur wordt het onderwerp nauwelijks aangeroerd. De eigen ervaring heeft geleerd dat de diffusie van contrast in carcinomen niet waarneembaar verschilt van de diffusie in niet-aangedane omgevende weefsels. Een uitzondering hierop vormt de intracraniele tumoruitbreiding. Hierbij laat een duidelijke aankleuring van tumorweefsel, na intraveneuze contrasttoediening, vaak een onderscheid zien tussen hersenweefsel en tumor. Dit kan worden verklaard door de gestoorde bloedhersenbarriere die diffusie van contrast toestaat.

Het grote verschil in nauwkeurigheid tussen planigrafie en CT, wat het afbeelden van de primaire tumor betreft, doet de vraag rijzen of een klinische classificatie van neusbijholtentumoren met behulp van planigrafie alleen, nog acceptabel is. Het dwingend voorschrijven ("minimum requirements for assessment") van CT voor de klinische classificatie van deze tumoren lijkt gerechtvaardigd.

In hoeverre NMR, dat geen botstructuren zichtbaar maakt, zal kunnen bijdragen aan het verbeteren van de betrouwbaarheid van de klinische classificatie van neusbijholtentumoren, zal in de komende jaren duidelijk worden.

Voor het bepalen van de uitbreiding van neusbijholtencarcinomen in de regionale klieren kan CT een kleine bijdrage leveren aan het vergroten van de nauwkeurigheid. Hierbij dient wel voor ogen te worden gehouden, dat de afwijkingen die CT in de hals laat zien zowel bij reactieve klieren als bij kliermetastasen kunnen voorkomen. Anamnese en klinische bevindingen zullen derhalve de graad van verdenking op maligniteit bepalen en cytologische punctie zal ten slotte een bevestiging kunnen leveren. De frequentie van halskliermetastasen van neusbijholtencarcinomen is met 10-15% echter zo laag, dat het nut van CT van de hals, waarin geen klieren worden gevoeld, twijfelachtig kan worden genoemd.

Echografie biedt mogelijk een aantrekkelijk alternatief, omdat het onderzoek eenvoudig is, de kosten laag zijn en geen röntgenstralen worden gebruikt. Echografie met gelijktijdige cytologische punctie lijkt een waardevolle methode om halskliermetastasen aan te tonen, waarmee de nauwkeurigheid van de klinische classificatie kan worden verhoogd.

De zeer slechte prognose van patiënten met primaire halskliermetastasen van neusbijholtencarcinomen, rechtvaardigt een herzien van de criteria van de N-classificaties van de UICC en de AJC, zoals die voor hoofd-halstumoren worden gehanteerd. Wat de halskliermetastasen van neusbijholtencarcinomen betreft is namelijk niet de afmeting, het aantal of het wel of niet beweeglijk zijn van

de klieren, maar de afwezigheid (N0) of aanwezigheid (N1) van kliermetastasen bepalend voor de prognose. Een dergelijk classificatie met twee N-categorieën, wordt door de AJC (1983), op advies van Levitt e.a (1980), gehanteerd voor carcinomen van de speekselklieren.

Het lijkt zinvol deze N-classificatie met twee N categorieën, ook in te voeren voor neusbijholtencarcinomen.

II.3. Voorstel TNM-classificatie

II.3.1 Inleiding

Hoewel het belang van classificatiesystemen voor maligne tumoren en de eisen waaraan dergelijke systemen moeten voldoen, zowel door de UICC als door de AJC in de beide handboeken (UICC, 1978/1982, p.7) AJC, 1983, p.4) zijn beschreven, blijkt het niet eenvoudig te zijn een klinische T-classificatie voor neusbijholtencarcinomen te formuleren die algemeen wordt geaccepteerd.

Omdat primaire carcinomen van de sinus sfenoidalis en sinus frontalis uitermate zelden voorkomen, lijkt het zinvol uitsluitend carcinomen van de sinus maxillaris en sinus ethmoidalis te beschouwen. Carcinomen uitgaande van neus-septum of vestibulum nasi blijven wegens de in het algemeen veel betere prognose eveneens buiten beschouwing.

In de eerste plaats is het formuleren van een T-classificatie lastig omdat het niet altijd mogelijk is de tumoruitbreiding, vóór de behandeling, klinisch en röntgenologisch exact vast te stellen. Ondanks computer tomografie kan twijfel bestaan over het karakter van het proces (ontstekingsweefsel of tumor), de aanwezigheid van botaantasting of infiltratie van dura of periorbita. Dit probleem zou kunnen worden opgelost door het accepteren van een chirurgische exploratie voor het klinisch classificeren, zoals door de UICC en de AJC is toegestaan voor tumorlocalisaties die slecht toegankelijk zijn voor klinisch onderzoek. De consequentie hiervan zou zijn dat in alle gevallen primaire chirurgie plaatsvindt. Immers, alleen met een complete debulking of een radicale operatie kan de werkelijke uitbreiding van de tumor worden vastgesteld. Hoewel tegenwoordig in veel instituten in eerste instantie chirurgie wordt toegepast, kan toch worden verondersteld dat niet iedereen hiermee akkoord gaat. Het lijkt dan ook reëler te kiezen voor een T-classificatie die wordt vastgesteld met behulp van klinisch onderzoek en met de op dit moment beste en algemeen toegankelijke afbeeldingstechniek, computer tomografie.

Een tweede probleem dat het samenstellen van een T-classificatie voor neusbijholten bemoeilijkt is het feit, dat het basis principe van de classificaties van de UICC en de AJC – naar mate de tumor in grootte toeneemt wordt de prognose slechter en daarmee de T-categorie hoger – niet bruikbaar is voor een classifica-

tie systeem voor beide localisaties tesamen. Zo heeft een kleine tumor van de sinus ethmoidalis met uitbreiding in de apex orbitae of voorste schedelgroeve met de huidige behandelingsmethoden een slechtere prognose dan een grote tumor van de sinus maxillaris met uitbreiding in de mondholte.

Dit probleem kan worden vermeden door voor tumoren van de beide localisaties een aparte classificatie te hanteren. Hierbij dient de tumor te worden ingedeeld in de localisatie waar zich klinisch en röntgenologisch de grootste tumormassa bevindt. Voor een gescheiden classificatie pleit tevens het feit dat de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis door de anatomische localisatie en de verhouding tot de omgevende structuren als aparte eenheden kunnen worden beschouwd. Een ander argument voor deze scheiding is het feit dat de verschillende histologische typen carcinoom die overwegen in de beide localisaties – plaveiscelcarcinoom en ongedifferentieerd carcinoom in de sinus maxillaris en adenocarcinoom in de sinus ethmoidalis – waarschijnlijk van invloed zijn op de verschillen in prognose tussen de beide localisaties (zie hoofdstuk III. 8. en V. 4.7.).

De T-classificaties zullen voor beide localisaties berusten op de afmeting van de tumor en op de richting waarin de tumor zich uitbreidt. Zolang de tumor zich binnen het complex van de sinus maxillaris, sinus ethmoidalis en fossa nasalis (MEN-complex) bevindt, is de afmeting bepalend voor de T-categorie, waarbij de mate van kwetsbaarheid van de omgevende structuren en de mate van toegankelijkheid voor behandeling invloed hebben op de prognostische gradiënt.

Voor de sinus maxillaris geldt dat uitbreiding van de tumor naar mediaal (neus), anterior (wang) of inferior (mondholte) in het algemeen een gunstiger prognose met zich meebrengt dan tumoruitbreiding naar lateraal (fossa temporalis), posterior (fossa pterygopalatina, nasopharynx) of superior (orbita).

Voor de sinus ethmoidalis geldt eveneens dat uitbreiding van de tumor naar lateraal (orbita), posterior (sinus sphenoidalis) en superior (voorste schedelgroeve) een ongunstiger prognose betekent dan uitbreiding naar mediaal, anterior of inferior.

Hierbij zijn echter enkele wijzen van tumoruitbreiding die een bijzonder ongunstige prognose hebben:

- tumor in de apex orbitae
- transdurale tumorgroei
- tumorgroei in de sinus sphenoidalis met botdestructie
- uitbreiding in de nasopharynx.

Anders dan bij de sinus maxillaris, betekent tumoruitbreiding van de sinus ethmoidalis uit in mediale, anterieure of inferieure richting, uitbreiding in de fossa nasalis en dus niet buiten het MEN-complex. De formulering van de T3- en T4 categorieën is dan verschillend voor de beide localisaties.

De zeer slechte prognose van patiënten met halskliermetastasen bij het eerste bezoek (zie hoofdstuk III.4), ongeacht het aantal, de afmeting of de mate van fixatie, rechtvaardigt een vereenvoudiging tot twee N-categorieën. Voor de stadiumindeling betekent dit, dat de aanwezigheid van halskliermetastasen leidt

tot indeling in stadium IV. De M-categorieën blijven gelijk aan de indeling die door de UICC en de AJC worden gebruikt.

II.3.2 Voorstel T-classificatie

Sinus maxillaris.

T1 tumor beperkt tot de sinus maxillaris.

T2 tumor beperkt tot het complex van sinus maxillaris en sinus ethmoidalis en fossa nasalis (MEN-complex).

T3 tumor met uitbreiding buiten het MEN complex in anterior, inferior of contralateraal gelegen structuren.

T4 tumor met uitbreiding buiten het MEN complex in posterior, superior of lateraal gelegen structuren.

Sinus ethmoidalis.

T1 tumor beperkt tot de sinus ethmoidalis

T2 tumor beperkt tot het MEN complex

T3 tumor met uitbreiding buiten het MEN-complex in lateraal, posterior, superior of contralateraal gelegen structuren, met uitzondering van T4.

T4 tumor in apex orbitae, sinus sfenoidalis met botaantasting, nasopharynx, transduraal.

II.3.3 Voorstel N-classificatie.

N0 geen aanwijzingen voor halskliermetastasen

N1 aanwijzingen voor halskliermetastasen

II.3.4 Voorstel Stadiumindeling.

Stadium I T1N0M0

Stadium II T2N0M0

Stadium III T3N0M0

Stadium IV T4N0M0

elke T, N1M0

elke T, elke N, M1

II.3.5 Commentaar.

De voorgestelde classificaties tonen onvermijdelijk enkele zwakke punten.

1. De scheiding tussen carcinoemen van de sinus maxillaris en van de sinus ethmoidalis is in zekere mate een kunstmatige scheiding, omdat niet in alle

gevallen met zekerheid de localisatie van oorsprong van de tumor kan worden vastgesteld. Het dwingt echter tot het maken van een keuze, zoals dat regelmatig nodig is bij het classificeren van hoofd-halstumoren, bijvoorbeeld bij tumoren op de overgang van mondholte en oropharynx of van larynx en hypopharynx. Dat hierbij wel eens een fout zal worden gemaakt is niet te voorkomen. Door het maken van een keuze is het mogelijk, met de beschreven voorstellen, tumoren van de sinus maxillaris en van de sinus ethmoidalis te classificeren.

2. Het is niet altijd mogelijk transdurale groei vast te stellen. Dit zal geen probleem zijn bij massale uitbreiding in de intracraniale ruimte, maar wel wanneer het gaat om kleine tumoren die slechts weinig uitbreiding in de schedelgroeve tonen op de coronaire CT coupes. Hierbij is het mogelijk dat de dura intact of in geringe mate is aangetast, maar wel verplaatst is, doch ook is in zo'n geval transdurale groei mogelijk. De prognose is evenwel sterk afhankelijk van het wel of niet aanwezig zijn van transdurale tumorgroei. Immers, bij intacte of in geringe mate geïnfilteerde dura is curatieve behandeling mogelijk, terwijl bij transdurale uitbreiding in het algemeen palliatieve behandeling of abstinentie is aangewezen. Het is daarom van groot belang het al of niet aanwezig zijn van transdurale groei vast te stellen om het juiste beleid te bepalen. In dergelijke gevallen lijkt het gerechtvaardigd over te gaan tot chirurgische exploratie. Wanneer de tumoruitbreiding op deze manier is vastgesteld, kan tot curatieve of palliatieve behandeling dan wel tot abstinentie worden besloten.
3. In de voorgestelde classificatie wordt de prognostische waarde van de verschillende T-categorieën niet alleen bepaald door de afmeting van de tumor, maar ook door de behandelingsmogelijkheden. Het hanteren van een prognostische parameter als de behandelingsmogelijkheid, kan tot gevolg hebben dat de classificatie moet worden aangepast of onbruikbaar wordt als betere behandelingsmethoden worden ontwikkeld. Op praktische gronden is hier toch gekozen voor een onderscheid tussen tumoren die met de huidige behandelingsmethoden goed kunnen worden benaderd (T3) en tumoren die op dit moment met weinig of geen succes kunnen worden behandeld (T4).
4. T1- en T2-tumoren zullen slechts zelden worden gediagnostiseerd uitgaande van de voorgestelde classificaties. Het merendeel van de tumoren zal in de T3- en T4-categorie vallen, zodat de verdeling over de stadia niet gelijkmatig zal zijn. Dit is echter geen tekortkoming van de classificatie, maar is het gevolg van het uit de praktijk bekende feit dat neusbijholtentumoren lange tijd geen of nauwelijks verdachte klachten geven en pas in een vergevorderd stadium worden ontdekt. Het zou niet zinnig zijn de classificatie op deze late diagnostiek te baseren, omdat ook de reeds ver uitgebreide tumoren die in de T1- en T2-categorie beschreven situatie hebben doorgemaakt. Indien neusbijholten-carcinomen ooit eerder in hun ontwikkeling worden gediagnostiseerd, zullen de T1- en T2-categorie nodig zijn om de tumor te classificeren.

De scheiding van sinus maxillaris en sinus ethmoidalis, op grond van het histologische beeld van de daarin voorkomende carcinomen, is gebaseerd op de

aanwijzingen gevonden in de literatuur (zie hoofdstuk III. 8.) en op de resultaten van de behandeling bij de eigen patiënten (zie hoofdstuk V. 4.7.), namelijk dat de prognose van het adenocarcinoom verschilt van die van het plaveiselcelcarcinoom en van het ongedifferentieerd carcinoom. Het logische gevolg hiervan zou moeten zijn dat in de toekomst bij het rapporteren van resultaten niet kan worden volstaan met de eenvoudige aanduiding "carcinomen", maar dat hierbij het histologische type dient te worden vermeld.

Voor de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis bestaan aanwijzingen dat de differentiatiegraad van de tumor een rol speelt bij de prognose (zie hoofdstuk III, 8). Het lijkt dan ook nuttig om voor deze groep carcinomen de G-factor (UICC 1978/1982, p. 13; AJC 1983, p. 7) te registreren. De waarde van de voorgestelde T-classificaties en de N-classificatie kan met het beperkte aantal eigen patiënten niet worden getoetst. Dit is alleen mogelijk indien in meerdere instituten deze classificaties in een prospectieve studie zouden worden onderzocht. Dit geldt evenzeer voor het toetsen van het belang van de differentiatiegraad voor de prognose. Een dergelijke studie zou zich goed lenen voor het toetsen van de verschillende, reeds in gebruik zijnde classificatiesystemen. Hiertoe zou alle informatie zoals tumoruitbreiding, vastgesteld vóór de behandeling en na chirurgie en histologisch onderzoek, therapie en follow up, op uniforme wijze dienen te worden gedocumenteerd en in de computer opgeslagen. Op deze manier kan op elk gewenst moment elke classificatie worden getoetst of kunnen classificaties onderling worden vergeleken. Daarnaast heeft deze werkwijze het voordeel dat het vastleggen van de gegevens met behulp van uniforme documentatiesystemen de betrouwbaarheid van de gegevens verhoogd, zodat het vergelijken van resultaten eveneens betrouwbaarder wordt. Tevens blijven alle verzamelde gegevens over de tumoruitbreiding beschikbaar, in tegenstelling tot het direct vastleggen van de uitbreiding in een TNM-classificatie. Bij het gebruik van de TNM-classificatie is later niet meer duidelijk welke tumoruitbreiding heeft geleid tot de indeling in een bepaalde T-categorie. De bekende problemen van het vaak moeizaam retrospectief classificeren met behulp van status en oude röntgenfoto's, worden hiermee vermeden.

II.4 Conclusies.

- De beschreven classificaties tonen naast goede ook minder goede kanten, hetgeen acceptatie in brede kring tot nu toe heeft verhinderd.
- De meeste classificaties tonen weliswaar een prognostische gradiënt over de verschillende T-categorieën, maar een statistisch significant verschil in prognose tussen de T-categorieën komt niet naar voren.
- Voor het vaststellen van de uitbreiding van de primaire tumor is computertomografie superieur aan planigrafie; computertomografie dient dan ook als "minimum requirement for assessment" te worden voorgeschreven.
- Voor het vaststellen van botdestructie van de lamina cribrosa, de orbitabodem

- en de schedelbasis zijn coronaire CT-coupes onmisbaar.
- Voor het vaststellen van halskliermetastasen is echografie gecombineerd met cytologische punctie beter dan computertomografie.
 - De zeer slechte prognose van patiënten met een halskliermetastase bij het eerste bezoek rechtvaardigt een N-classificatie met twee N-categorieën, N0 en N1.
 - De door ons voorgestelde TNM-classificaties maken het mogelijk zowel tumoren van de sinus maxillaris als tumoren van de sinus ethmoidalis te classificeren.
 - De voorgestelde TNM-classificaties zijn eenvoudig geformuleerd en gemakkelijk hanteerbaar.
 - De waarde van de voorgestelde TNM-classificaties dient te worden getoetst in een prospectieve studie in meerdere instituten.

Hoofdstuk III.

BEHANDELING EN RESULTATEN.

EEN OVERZICHT VAN DE LITERATUUR

VAN 1970 T/M 1986.

III.1. Inleiding.

Chirurgie en radiotherapie hebben sinds 1900 elkaar afgewisseld als belangrijkste modaliteit van behandeling. Uitspraken als "if a malignant growth is cut into by a knife or curetted you might as well send for the undertaker" (Bloodgood, 1919, geciteerd in Wykerd, 1937) werden gebruikt om twijfelachtigen te helpen de "juiste" keuze te maken. De verschillende chirurgische en radiotherapeutische technieken in de eerste helft van deze eeuw, evenals de theoretische en praktische voor- en nadelen van chirurgie en bestraling zijn uitvoerig beschreven in de drie eerder in Nederland verschenen proefschriften over neusbijholten-carcinomen van Wykerd in 1937, Kimmel in 1960 en Ravasz in 1973.

De slechte resultaten in deze periode en de komst van de megavolt bestraling, waarmee een betere dosisverdeling kon worden bereikt en minder complicaties optraden, leidden tot de gecombineerde behandeling van chirurgie en uitwendige bestraling, zoals die de laatste dertig jaren wordt toegepast. Na 1970 worden in de literatuur nog slechts bij uitzondering aanbevelingen voor alleen radiotherapie of alleen chirurgie gevonden. Het gaat dan altijd om geselecteerde gevallen zoals zeer kleine tumoren of palliatieve behandeling. Het overgrote deel van de auteurs spreekt zich uit voor een gecombineerde behandeling van radiotherapie en chirurgie, een enkele maal samen met chemotherapie, in alle gevallen van neusbijholten-carcinomen. In de meeste gerapporteerde gevallen bestond chirurgie uit partiële of totale maxillectomie, met of zonder exenteratio orbitae. De laatste jaren zijn echter ook stemmen opgegaan voor meer behoudende chirurgie.

In dit hoofdstuk zullen de standpunten uit de literatuur (1970-1986) over enkele controversiële punten als pre- en postoperatieve bestraling en de behandeling van de klinisch negatieve hals bij neusbijholten-carcinomen worden besproken. Tevens zal aan de hand van de literatuur de stand van zaken worden opgemaakt over een aantal aspecten van de behandeling zoals de klinisch positieve hals, het oog, craniofaciale resecties en chemotherapie. Tenslotte zullen de resultaten van de grotere series worden bestudeerd.

Vergelijking van resultaten van de behandeling van neusbijholten-carcinomen op basis van gegevens uit de literatuur is vrijwel onmogelijk. Hiervoor is een aantal oorzaken aan te wijzen:

- a. Geen algemeen geaccepteerde TNM-classificatie.
Het ontbreken van een door iedereen gebruikte TNM-classificatie maakt het evalueren van resultaten onbetrouwbaar.
- b. Retrospectieve studies.
Op een enkele uitzondering na (Konno, 1980), zijn alle studies over neusbijholtencarcinomen retrospectief. Vaak blijken patiënten geselecteerd voor bepaalde behandelingen. Zo werden oudere patiënten of patiënten met zeer uitgebreide tumoren vaker gevonden in de groep die alleen met radiotherapie was behandeld en werden jongere patiënten of patiënten met kleinere tumoren vaker aangetroffen in de andere behandelingsgroepen (Jesse, 1975; Jackson, 1977; Bridger, 1978; Robin, 1981; Beale, 1983; Flores, 1984).
Bij de retrospectieve studies die een langere periode beslaan, is het niet uitgesloten, dat de behandeling is veranderd, meerdere soorten behandeling zijn toegepast en de selectie van patiënten voor een bepaalde behandeling is veranderd (Sako, 1974).
- c. Klein aantal patiënten per studie.
De relatief lage frequentie van neusbijholtencarcinomen leidt er toe, dat veel studies slechts weinig patiënten bevatten. De kleine aantallen staan geen statistisch verantwoorde conclusie toe.
- d. Verschil in vermelden tumorlocalisaties.
Soms worden de resultaten gerapporteerd van een enkele tumorlocalisatie, vaak de sinus maxillaris, dan weer van alle neusbijholten en de neus tesamen.
- e. Verschil in vermelden histologie.
Resultaten worden opgegeven voor één histologisch type, vaak het plaveiselcelcarcinoom, maar soms ook voor meerdere histologische typen tesamen.
- f. Verschil in statistische bewerking.
Resultaten worden vermeld volgens diverse methoden van berekening: "crude", "absolute", "determinate", "relative", "disease free", "actuarial" en "cumulative" overleving of alleen "local control".
Deze resultaten worden uitgedrukt in 2-, 3-, 4- en 5-jaarsoverleving. Een overzicht van de behandelingsresultaten van de literatuur zal dan ook niet meer kunnen geven dan een globale indruk.

III.2. Pre- of postoperatieve bestraling.

De vraag of preoperatieve dan wel postoperatieve bestraling de voorkeur verdient, duikt herhaaldelijk op in de literatuur.

Elkon en Constable (1981) zeggen hierover; "every five years the pendulum swings back and we revert to treatment methods that have fallen into disfavor. We are currently in a phase where postoperative radiotherapy is being used more. The recent swing towards postoperative radiotherapy is not the result of conviction on the part of the radiotherapist that this is superior, but the consequence of a lack of adequate clinical trials".

Een publicatie van Jesse (1965), waarin hij retrospectief preoperatieve en postoperatieve bestraling vergelijkt bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de neusbijholten, wordt door vele auteurs aangehaald als steun bij de bewering dat pre- en postoperatieve bestraling gelijkwaardig zijn. De eerste groep (A), van 30 patiënten, werd curatief behandeld in de periode 1952-1959 met telecobalt bestraling (5000 rad/4 wk) na radicale chirurgie, indien tijdens de operatie bleek dat de tumor niet geheel resectabel was. De tweede groep (B), van 33 patiënten, werd in de periode 1958-1961 curatief behandeld met geplande preoperatieve bestraling (1958-1959 : 6000 rad/6 wk, 1959-1961 : 5000 rad/5 wk), 6-8 weken later gevolgd door radicale chirurgie. De 3-jaarsoverleving van groep A en groep B, respectievelijk 40% en 47% zijn niet significant verschillend. Het aantal recidieven per groep was eveneens niet verschillend: groep A 6/18 en groep B 8/22.

Jesse meent, dat preoperatieve bestraling op theoretische gronden effectiever is dan postoperatieve bestraling, maar dat dit niet duidelijk blijkt uit zijn resultaten. Wel vindt hij, dat de patiënten in groep B (preoperatieve bestraling) een verlengde morbiditeit tonen ten opzichte van groep A (postoperatieve bestraling), gemeten in hospitalisatieduur: groep A gemiddeld 14.5 dagen en groep B gemiddeld 22 dagen. Hij schrijft dit toe aan een tragere wondgenezing bij oudere patiënten, die na de preoperatieve bestraling in een slechtere conditie zijn geraakt. Op grond van deze en latere resultaten adviseerde Jesse (1975) geplande preoperatieve bestraling (5000 rad/5 wk) alleen toe te passen bij "young patients with T3 en T4 staging, who are in excellent nutritional and physical condition". In andere gevallen van T3 en T4 tumoren dient de behandeling te bestaan uit chirurgie gevolgd door bestraling (5000 rad/5 wk).

Sisson (1970/1981) vergeleek retrospectief twee series patiënten. De eerste serie, bestaande uit 59 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris, werd vóór 1963 behandeld met radicale chirurgie gevolgd door intracavitair radium of orthovolt bestraling. De tweede serie, bestaande uit 45 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris, werd na 1963 behandeld met telecobalt bestraling gevolgd door chirurgie. De resultaten, gemeten in 3-jaars genezingspercentage, zijn niet verschillend in de twee series. Het aantal exenteraties van de orbita echter is na 1963, met preoperatieve bestraling, sterk verminderd. Sisson zegt hierover in 1970 en herhaalt dit in 1981: "although it is not entirely accepted at this time, we postulate that because of a more compact tumor bed after pre-operative radiation a less radical operation with a decrease in metastatic potential can be offered".

Cheng en Wang (1977) vonden in een retrospectieve studie van 66 patiënten met een neusbijholtencarcinoom, dat 12 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris werden behandeld met voorbestraling en 11 patiënten met nabestraling. Chirurgie bestond uit een partiële of totale maxillectomie. De verdeling van patiënten over de T-categorieën was in beide groepen gelijk. De absolute 3-jaarsoverleving van de groep met preoperatieve bestraling was 58% (7/12) en van de groep met postoperatieve bestraling 36% (4/11). Zij vermel-

den niet of deze verschillen significant zijn. Zij adviseren voor T1 en T2 laesies preoperatieve bestraling gevolgd door radicale chirurgie. Dezelfde behandeling achten zij geschikt voor geselecteerde operabele T3- en T4-tumoren.

Hu Yu Hua e.a. (1982) bestudeerden 50 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris (47x plaveiselcelcarcinoom, 3x adenoid cysteus carcinoom). Van deze patiënten werden er 36 voorbestraald en 14 nabe-straald. In de groep die werd nabestraald, waren 8 patiënten opgenomen die in een ander instituut waren geopereerd. Bestraling bestond uit telecobalt bestraling (37 pt), electronen bestraling (4 pt.), orthovolt bestraling (6 pt.) en telecobalt + orthovolt (3 pt.). Chirurgie bestond uit uitgebreide maxillectomie met splijten van de mandibula (6 pt.), totale maxillectomie (42 pt.) en partiële maxillectomie (2 pt.). Zij vonden in de groep met preoperatieve bestraling een 5-jaarsoverleving van 64% en in de groep met postoperatieve bestraling een 5-jaarsoverleving van 29%. Dit statistisch significante verschil ($p < 0.05$) verwoordden de auteurs als volgt: "there is an obvious superiority in the preoperative group".

Shidnia e.a. (1984) beschrijven in een retrospectieve studie de resultaten van curatieve behandeling van 48 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris, die in de periode van 1960-1980 werden behandeld met een combinatie van chirurgie en pre- of postoperatieve bestraling. In de groep van 30 patiënten die preoperatief werden bestraald (60-66 Gy/6+wk.), bleek het operatiepreparaat in 10 gevallen geen tumor te bevatten, in 9 gevallen wel en in 11 gevallen was dit niet bekend. Van de 18 patiënten die postoperatief werden bestraald (60-66 Gy/6+ wk), kregen 8 patiënten een lokaal recidief. De absolute overleving, gemeten na 2+ jaar, was in de groep met preoperatieve bestraling 30% (9/30) en in de groep met postoperatieve bestraling 39% (7/18). Zij concluderen dat "with well-planned therapy, it probably would not make any difference whether the patient has surgery followed by radiation or radiation therapy followed by surgery".

Lederman (1970), op grond van radiobiologische argumenten een voorstander van preoperatieve bestraling, noemt tumorinvasie van bot, anders dan van dunne botwanden, "an absolute indication for surgery prior to radiotherapy. If compact bone is involved then osteitis and sequestration are inevitable and tumour sterilization unlikely". Opmerkelijk is de evolutie die Harrison (1973, 1982) in dit opzicht doormaakte. Aanvankelijk kiest hij voor preoperatieve bestraling: "since impairment of blood supply and reduction in oxygen tension reduces radiosensitivity, it would seem sensible that radiotherapy should precede surgery". Negen jaar later schrijft hij: "there appears to be no logical reason why radiotherapy should not follow major excisional surgery at this site.....".

Voor ethmoidtumoren adviseert Bridger (1980) postoperatieve bestraling, omdat veel van deze tumoren (adenocarcinoom, adenoid cysteus carcinoom) radioresistent zouden zijn, radiotherapie effectiever is als door tumor geïnfilteerd bot is verwijderd, chirurgie een exacte postoperatieve bestraling waarborgt en de wondgenezing beter is als chirurgie vóór radiotherapie gebeurt.

Anderen (Elner, 1978; Klintenberg, 1984) behandelen adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis met bestraling gevolgd door chirurgie.

Commentaar.

De opvattingen over of preoperatieve of postoperatieve bestraling bij de behandeling van neusbijholtencarcinomen, lopen uiteen en lijken te steunen op een persoonlijke voorkeur voor radiobiologische en/of klinische voordelen van een van beide bestralingsvormen en niet op zogeheten harde feiten.

De retrospectieve studies van Jesse, Sisson, Cheng en Hu Yu Hua zijn gebaseerd op vergelijkingen van historische groepen, kleine aantallen patiënten of groepen die met meerdere bestralings- en operatietechnieken zijn behandeld. Conclusies over de superioriteit van preoperatieve bestraling of van postoperatieve bestraling zijn op grond van de literatuur dan ook niet gerechtvaardigd. De uitspraak van Larsson en Martensson (1972), "it would be unwise to state that one method is definitely superior to another", blijft hiermee van kracht.

III.3. Behandeling van de hals zonder aantoonbare kliermetastasen (N0).

Electieve behandeling van de hals waarin klinisch geen metastasen worden aangetoond, is aangewezen als de kans op de aanwezigheid van subklinische metastasen in de halsklieren groot is. De localisatie, uitbreiding en histologie van de primaire tumor zijn factoren die hierbij een belangrijke rol spelen.

De in de literatuur gerapporteerde frequentie van halskliermetastasen van neusbijholtencarcinomen, die zich in de loop van de ziekte manifesteren (secundaire halskliermetastase), schommelt rond de 15%. In de meeste gevallen zijn de regionale metastasen ipsilateraal gelocaliseerd en slechts een enkele maal worden metastasen contralateraal of bilateraal in de hals aangetroffen. Wegens de lage frequentie wordt in het algemeen een electieve behandeling van de hals bij neusbijholtencarcinomen niet aanbevolen (Sisson, 1970; Lederman, 1970; Bush, 1982; Kondo, 1984). Sommige auteurs zijn van mening dat de kans op regionale metastasen groter is, als de tumor is geïnfilteerd in de wang, de processus alveolaris of de fossa pterygopalatina (Bataini, 1971; Jesse, 1975; Beale, 1976; Cheng, 1977; Daly, 1978; Lee, 1981). Zij adviseren in die gevallen een electieve bestraling van de ipsilaterale hals. Voor enkele auteurs is elke grote tumor (T3 en T4) een reden de hals electief te bestralen (Weymuller, 1980; Shidnia, 1984).

Kondo e.a. (1985) zagen weliswaar meer halskliermetastasen bij patiënten met tumoren in de wang of processus alveolaris, maar zij zagen dan ook vaak tegelijkertijd onbehandelbare locale recidieven en metastasen op afstand. Electieve bestraling van de hals zou een extra belasting zijn voor deze groep patiënten met een slechte prognose. Bovendien vonden zij dat patiënten met secundaire halskliermetastasen zonder lokaal recidief of metastasen op afstand, in meer dan de helft van de gevallen (3/5) met succes konden worden behandeld met een radicale halsklierdissectie. Op grond van deze ervaringen wijzen zij electieve bestraling van de hals af, in geval van infiltratie van wang en/of processus alveolaris.

Pezner e.a. (1979) konden in een retrospectieve studie van 63 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris, niet aantonen dat een bepaalde localisatie van de primaire tumor een groter risico opleverde voor de ontwikkeling van secundaire halskliermetastasen. Ook zij vonden bij het merendeel (5/8) van de patiënten met secundaire halskliermetastasen een lokaal recidief en/of metastasen op afstand. Van de 3 patiënten met alleen halskliermetastasen werden er 2 met succes behandeld. Zij formuleren hun conclusie als volgt: "without improvement in the ability to control the primary, elective irradiation of clinically negative lymph node chains appear to be of little benefit".

Commentaar.

Waar in de literatuur over neusbijholten wordt gesproken over electieve behandeling van de hals, blijkt deze behandeling nooit chirurgie te zijn, maar altijd bestraling. Dit is niet verwonderlijk, omdat de eerste klierstations van de lymfvaten die de neusbijholten draineren in het spatium retropharyngeum zijn gelegen en zich derhalve niet lenen voor een chirurgische benadering.

In de recente literatuur bestaat geen overeenstemming over de electieve behandeling van de klinisch negatieve hals bij patiënten met neusbijholten-carcinomen. Dat electieve bestraling van de hals met 40 tot 50 Gy in 4 tot 5 weken, in staat is micrometastasen in de lymfeklieren te elimineren, is afdoende aangetoond (Million, 1963; Bagshaw, 1971; Fletcher, 1974; Mantravadi, 1982) en algemeen geaccepteerd.

De vraag is of electieve bestraling van de hals bij alle patiënten zonder klinische aantoonbare halskliermetastasen gerechtvaardigd is. Uitgaande van de veronderstelling dat electieve bestraling van de hals geen invloed heeft op het ontstaan van het locale recidief of van metastasen op afstand, zou slechts de groep patiënten die nu alleen een halskliermetastase heeft, voordeel hebben gehad van een electieve bestraling. Het gaat dan echter om een klein aantal patiënten, want het merendeel van de patiënten die een halskliermetastase ontwikkelen, hebben tevens een lokaal recidief en/of metastase op afstand (Pezner, 1979; Ahmad, 1981; Beale, 1983; Lund, 1983 I.; Kondo, 1984). Daarbij dient te worden bedacht dat van de patiënten, die uitsluitend een halskliermetastase ontwikkelen, ongeveer 60% met een radicale halsklierdissectie tumorvrij wordt (Bataini, 1971; Pezner, 1979; Shibuya, 1984; Kondo, 1985). De winst van electieve bestraling van de hals, aangenomen dat hierna geen tumorgroei in de hals optreedt, ten opzichte van afwachten en zonodig chirurgie, bedraagt niet meer dan enkele procenten. Op grond van deze ruwe schatting aan de hand van de gegevens uit de literatuur, lijkt electieve bestraling van de hals dan ook niet gerechtvaardigd.

De vraag of electieve bestraling voor geselecteerde gevallen, zoals tumorinfiltratie van wang of processus alveolaris, van nut is, kan met behulp van de gegevens uit de literatuur niet worden beantwoord.

III.4. Behandeling van de hals met kliermetastasen (N+).

Uit de publicaties over neusbijholtencarcinomen waarin de behandeling van de klinisch positieve hals worden besproken, blijkt dat de hals meestal wordt behandeld zoals de primaire tumor wordt behandeld: preoperatieve bestraling gevolgd door een radicale halsklierdissectie (Sisson, 1970; Lederman, 1970; Beale, 1976) of radicale halsklierdissectie gevolgd door bestraling (Shidnia, 1984).

Stell en Green (1976) vragen zich af of, gelet op de slechte prognose, curatieve behandeling bij patiënten met halskliermetastasen gerechtvaardigd is. Bridger e.a. (1978) wijzen op dezelfde grond radicale ablatieve chirurgie af bij patiënten met positieve klieren.

Robin en Powell (1980) waarschuwen bij het plannen van de behandeling rekening te houden met de sombere prognose bij deze groep patiënten.

Gullane en Conley (1983) menen dat palliatieve behandeling van deze groep waarschijnlijk de meest realistische benadering is. McNicoll e.a. (1984) zijn het eens met de slechte prognose van deze groep patiënten, maar adviseren toch een poging te wagen, omdat in hun serie 4 van de 33 patiënten (12%) met halskliermetastasen meer dan 5 jaar leven.

Dergelijke resultaten worden ook gemeld door Lewis en Castro (1972; 13%).

Commentaar.

Hoewel de behandeling van de N+ hals slechts in enkele publicaties expliciet wordt besproken, is het niet onredelijk te veronderstellen dat de behandeling van de positieve hals individueel zal worden bepaald. Bij patiënten met incurabele tumoren, slechte conditie of hoge leeftijd zal de hals hooguit palliatief worden behandeld. In die gevallen waarin de behandeling van de primaire tumor curatief kan zijn, is het gerechtvaardigd de hals ook curatief te behandelen. Zolang geen parameters bekend zijn om te voorspellen welke patiënt met halskliermetastasen wel en welke geen baat heeft bij de behandeling, is het niet billijk een patiënt de behandeling uitsluitend op statistische gronden te onthouden.

III.5. Exenteratio orbitae.

In het kader van de radicale chirurgie van neusbijholtencarcinomen is de exenteratio orbitae tot diep in de jaren zeventig onverbrekkelijk hieraan gekoppeld geweest. Niet alleen bij tumorgroei op of door de periorbita, maar ook als het bot van de orbitabodem of de mediale orbitawand was aangedaan, bij tumorgroei in de sinus ethmoidalis en bij alle grotere tumoren (T3 en T4), was verwijderen van het bot en uitruimen van de orbita aangewezen (Gallagher, 1970; Schechter, 1972; Lewis 1972; Dela Cruz, 1972; Harrison, 1973, 1976; Sako, 1974; Som, 1974;

Reichert, 1974; Barley, 1976). Zange (1950) verwoordde deze opvatting als volgt: "Wer hier zögert, die Exenteratio vorzunehmen, stellt das Auge höher als das Leben des Kranken".

Vanaf het eind van de jaren zestig wordt dit dogma aangevochten.

Marchetta e.a. (1969) sparen "all grossly normal tissue", met het argument dat het geen zin heeft in het ene gebied een marge van 2 cm aan te houden en in een ander gebied een marge van 1 mm of nog minder. Alle patiënten worden post-operatief bestraald.

Sisson (1970) meent dat na 6000 rad voorbestraling bij veel T3-tumoren een exenteratie niet meer nodig is. Met deze behandeling (preoperatieve bestraling en radicale chirurgie) zag hij weliswaar geen verbetering van de resultaten, maar evenmin verslechtering. De winst bestond uit het minder frequent opofferen van het oog (minder dan 25%).

Lederman (1970) adviseert een exenteratie alleen te verrichten als na volledige bestraling nog tumor in de orbita wordt aangetroffen. Ook Conley (1970) betwijfelt het nut van de exenteratio orbitae, omdat het "frequently represents gross subtotal removal of tumor".

Tabb en Barranco (1971) verwijderen de orbita inhoud slechts als hiermee de kans op curatie groter wordt.

Som (1974) ontdekte dat van de patiënten die een exenteratio nodig hadden (botaantasting bodem of mediale wand van de orbita) 90% overleed aan een lokaal recidief, ondanks 60 Gy preoperatieve bestraling en radicale chirurgie. Tot deze ontdekking kwamen ook Gullane en Conley (1983). Voor Som is dit reden om wel het bot van de bodem en de mediale wand van de orbita te verwijderen, maar de orbita inhoud te sparen als bij operatie macroscopisch geen tumor meer aantoonbaar is ook al zijn er bij het begin van de behandeling aanwijzingen voor botaan-tasting.

Larson en Jesse (1982) zijn van mening dat de orbita inhoud niet altijd hoeft te worden opgeofferd: "preservation of the orbital contents in tumors that do not invade the periorbita, does not seem to compromise oncologic principles".

Weymuller (1980) stelt de voorwaarden voor het sparen van de orbita inhoud nog ruimer en meent dat de orbita inhoud kan worden gespaard als de periorbita slechts in geringe mate is aangetast.

Harrison (1981) steunt deze opvatting: "where it can be shown that apparently normal orbital periosteum exists posterior to tumor (...) then it may be possible to excise tumor-bearing periosteum, covering the defect with a fascial graft".

Commentaar.

De opvatting om de orbita inhoud zoveel mogelijk te sparen wordt in de recente literatuur algemeen gesteund. Röntgenologische aanwijzingen voor botaan-tasting van de bodem of de mediale wand van de orbita zijn geen criteria meer om preoperatief al de indicatie tot exenteratie te stellen. Met röntgenonder-

zoek wordt immers onvoldoende informatie verkregen over het wel of niet aangetast zijn van de periorbita. Pas als tijdens de operatie duidelijk wordt dat een groot deel van de periorbita door tumor is geïnfilteerd, wordt de inhoud van de orbita opgeofferd.

Bij deze ideeën over het sparen van het oog, speelt vertrouwen in pre- of postoperatieve bestraling een zeer belangrijke rol. Dit vertrouwen bestaat echter niet bij iedereen (Harrison, 1976). Ook het feit, dat de periorbita zeer tumor resistent is gebleken, heeft het vertrouwen in oog-sparende behandeling versterkt (Elner, 1978; Harrison, 1983). Daarnaast hebben de studies van meerdere auteurs (Sisson, 1970; Som, 1974; Weymuller, 1980; Gullane, 1983) niet aangetoond dat de overleving slechter is of dat de kans op een lokaal recidief toeneemt, als geen exenteratio orbitae werd verricht (waar dit volgens de oude criteria wel zou hebben moeten gebeuren), vergeleken met die gevallen waarin dit wel was verricht. Deze vergelijkingen zijn weliswaar geen "harde" wetenschappelijke bewijzen, maar ze hebben zonder twijfel bijgedragen tot een verschuiven van de opvattingen over de behandeling van het oog bij neusbijholtencarcinomen in de richting van een oogsparende behandeling.

III.6. Craniofaciale resectie.

De gecombineerde craniofaciale techniek om tumoren met uitbreiding naar het dak van de sinus ethmoidalis, lamina cribrosa, orbitadak en voorste schedelgroeve te verwijderen, werd voor het eerst beschreven door Smith e.a. (1954). Met deze methode is het mogelijk de tumor "en bloc" te verwijderen met een veilige marge gezond weeselsel, waarmee kan worden voldaan aan gangbare chirurgisch-oncologische regels. Bridger (1968) zegt hiervan: "anything less than this is inadequate surgery. Exenteration of the sinuses by electrocoagulation, rongeur or curette is morcellation of growth and contravenes cardinal surgical principles". Operatie wordt in het algemeen gecombineerd met een volledige postoperatieve bestraling (Sisson, 1976; Schramm 1979, Bridger, 1980; Donald, 1984).

De craniofaciale resectietechniek zoals beschreven door Smith e.a. (1954) en Ketcham e.a. (1963), bestaat uit een gecombineerde benadering door de neurochirurg en de hoofd-hals chirurg. Via een ruime osteoplastische craniotomie in het os frontale wordt het deel van de bodem van de voorste schedelgroeve dat dient te worden verwijderd, met een beitel losgemaakt. Indien aangrenzende dura door tumor is aangetast, wordt deze eveneens geresecteerd. Via een paranasale incisie wordt de rest van de operatie uitgevoerd. Hierbij kan zondig een totale maxillectomie en/of een exenteratio orbitae worden verricht. Scheuren in de dura worden gehecht en eventueel geresecteerde dura wordt vervangen door fascie. Het defect in de schedelbasis wordt vanuit de neusbijholten bedekt met een dunne huidlap ("split skin graft") en van onderen gesteund door gazen in de holte.

Na de beschrijving van de techniek door Smith en later door Ketcham, zijn verschillende variaties hierop gepubliceerd. Het uitgangspunt van een gecombi-

neerde transcraniale en transfaciale techniek werd in de meeste gevallen echter niet veranderd. Slechts Bridger en Shaheen (1968) en Elner en Koch (1978) beschrijven een transfaciale techniek voor resectie van tumoren van het ethmoiddak en lamina cribrosa. Bridger en Shaheen benaderen de bodem van de voorste schedelgroeve via de sinus frontalis ("frontal sinusotomy"). Zij achten deze techniek geschikt voor tumoren van de sinus ethmoidalis die zich naar achteren en naar boven hebben uitgebreid, maar het bot van het dak van de sinus ethmoidalis en van de lamina cribrosa niet hebben aangetast.

Voor uitgebreidere tumoren kiest Bridger voor een frontale craniotomie (Bridger, 1980). Elner en Koch vinden de techniek van Ketcham een "excessive operation" en zij menen dat "resection of the anterior base of the skull and the dura mater can be done without difficulty via a lateral rhinotomy".

Een belangrijke variatie betreft de omvang van de craniotomie.

Ketcham e.a. (1973, 1985) beschrijven in een latere publicatie dat een vergroot boorgat voldoende zicht biedt op de bodem van de voorste schedelgroeve en voldoende ruimte voor manipulatie toestaat. Zij worden hierin gesteund door Clifford (1977, 1980), die vindt, dat door een boorgat van 19 mm, dat eventueel kan worden vergroot, "a surprisingly wide, lateral and posterior exposure of the floor of the anterior cranial fossa can be achieved when the brain has been shrunk with an osmotic agent such as mannitol".

Ook Schramm e.a. (1979) verkiezen een boorgat boven een osteoplastische craniotomie omdat daarmee de noodzaak tot retractie van de hersenen wordt beperkt en op deze manier hersenoedeem en de gevolgen ervan kunnen worden vermeden. Andere auteurs houden vast aan een ruime craniotomie vanwege het betere zicht op de uitbreiding van de tumor, vooral in craniale en dorsale richting, waardoor een complete "en bloc" resectie beter uitvoerbaar is (Sisson, 1976; Shah, 1977; Terz, 1969, 1980; Bridger, 1980; Johns, 1981; Cheesman, 1986).

Meerdere methoden om het defect van de voorste schedelgroeve te herstellen zijn beschreven.

Smith (1954), Ketcham (1963, 1985), Schramm (1979), Clifford (1977, 1980) en Cheesman (1986) gebruiken een "split skin graft", die vanuit de neusbijholten tegen de in het defect liggende dura wordt aangebracht. Het geheel wordt gesteund door gazen geïmpregneerd met antiseptica of antibiotica.

Sisson (1976) overbrugt het defect met bot van de crista iliaca of met neuseptum kraakbeen, dat van onderen wordt bedekt met een gesteelde slijmvlieslap van het septum, een vrij huid transplantaat of een "split skin graft". Vervolgens worden gazen aangebracht ter ondersteuning van de reconstructie.

Ook Donald (1984) maakt gebruik van neuseptumkraakbeen met mucosa. Shah en Galicich (1977) en Johns e.a. (1981) beschrijven het gebruik van een gesteelde periostlap (pericranium), Bridger (1980) van een gesteelde spierlap en Terz e.a. (1969, 1980) van een gesteelde huidlap voor de reconstructie van het defect in de schedelbasis.

Defecten van de dura worden gesloten met fascia lata (Clifford, 1977), fascia van de musculus temporalis (Ketcham, 1973; Shah, 1977; Donald, 1981) of periost (Shah, 1977; Johns, 1981).

Als contraindicatie voor een craniofaciale resectie van de voorste schedelgroeve worden genoemd uitgebreide intracerebrale groei, tumorgroei rond het chiasma opticum of de beide oogzenuwen, tumorgroei in de middelste schedelgroeve, sinus sfenoidalis, nasopharynx en aan de basis van de laminae pterygoideae (Ketcham, 1973; Sisson, 1976; Clifford, 1980). Ook metastasen in de halsklieren of op afstand gelden als contra indicatie (Ketcham, 1973; Schramm, 1979).

Over de complicaties die bij deze operatie kunnen optreden publiceerde Ketcham (1966) een uitvoerig overzicht. Hij beschrijft zijn ervaring bij 31 patiënten die een craniofaciale resectie hebben ondergaan. Bij 74% van hen traden complicaties op. Het merendeel van de complicaties (69%) was van voorbijgaande aard ("minor"), zoals liquorlekkage, aangezichtsoedeem en psychische veranderingen t.g.v. hersenoedeem. Bij 31% werden de complicaties ernstig genoemd ("major"). Infecties stonden hierbij op de eerste plaats. Van de 31 patiënten overleden 2 patiënten ten gevolge van meningitis (6,5%). In een serie van 89 patiënten (Ketcham 1985), de grootste tot nu toe gepubliceerde serie, overleden 3 patiënten ten gevolge van meningitis, waarmee de mortaliteit van deze operatie is gekomen op 3,4%. Bridger (1980) vermeldt dat 1 patiënt (1/15; 6,6%) overleed t.g.v. meningitis.

Sisson (1976), Schramm (1979), Clifford (1980) en Harrison (1982) hadden in hun series geen patiënten die overleden t.g.v. operatiecomplicaties. Cheesman (1986) verloor 3 patiënten (5%) ten gevolge van een hersenabces (2 pt.) en een cerebrovasculair accident (1 pt.).

Andere ernstige complicaties die kunnen optreden na een craniofaciale resectie zijn enkelzijdige en dubbelzijdige blindheid en hemiplegie.

Ketcham (1985) vond een statistisch niet significante tendens naar meer complicaties in de groep patiënten die eerder was behandeld voor hun neusbijholtencarcinoom. Sisson (1976), die in 15 jaar bij 8 patiënten een craniofaciale resectie verrichtte, is van mening dat na pre-operatieve bestraling de kans op het optreden van infecties in het geopereerde gebied groter is. Ernstige infecties traden op bij 4 patiënten die preoperatief waren bestraald; bij de patiënten die postoperatief waren bestraald werd deze complicatie niet gezien.

De resultaten van craniofaciale resecties bij 89 patiënten behandeld in een periode van 24 jaar, werden in 1985 gepubliceerd door Ketcham. De minimale follow up periode was 4 jaar. Van de 89 hadden 61 patiënten een carcinoom, 23 een weke delen sarcoom, 4 een esthesioneuroblastoom en 1 patiënt een meningeoom. Van de 61 patiënten met een carcinoom waren 30 patiënten (49%) vrij van tumor.

In een serie van 8 patiënten – "advanced, apparently hopeless recurrent T4 lesions" – van Sisson (1976) waren 3 patiënten respectievelijk 2, 4 en 8 jaar en 2 patiënten korter dan 1 jaar in leven zonder tumor; 3 patiënten overleden ten gevolge van tumorgroei.

Schramm (1979) behandelde 8 patiënten met een carcinoom. Hiervan waren 7 patiënten (88%) in leven zonder tumor en 1 patiënt was in leven zonder tumor na

behandeling met radiotherapie en chemotherapie wegens huidmetastase. De observatie periode was 1 tot 4 jaar.

Van de 15 patiënten met een maligne tumor van de neusbijholten, die Bridger (1980) behandelde waren 9 patiënten (60%) in leven zonder tumor, 1 patiënt in leven met longmetastasen en 5 patiënten overleden ten gevolge van tumor. De observatie periode van de 15 patiënten was 2 tot 7 jaar.

Clifford (1980) publiceerde de resultaten van craniofaciale resecties bij 26 patiënten. Hiervan hadden 24 patiënten een maligne tumor van de ethmoidregio. Deze waren allen eerder behandeld met bestraling en/of operatie. Veertien patiënten (58%) waren in leven zonder tumor, 3 patiënten in leven met tumor, 4 patiënten overleden ten gevolge van tumor en bij 3 patiënten kon de doodsoorzaak niet worden vastgesteld. De observatieperiode is niet vermeld.

Van de 27 patiënten met een carcinoom van de neusbijholten die door Cheesman (1986) werden behandeld ontwikkelden 16 patiënten een recidief (59%). Meer dan de helft van deze patiënten was eerder behandeld voor hun tumor. Van de 20 patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis ontwikkelde 70% een recidief. De observatieperiode varieerde van 2 tot 7 jaar.

"En bloc" resectie van neusbijholtentumoren met doorgroei in de fossa pterygopalatina en fossa infratemporalis, samen met de bodem van de middelste schedelgroeve werd beschreven door Terz e.a. (1969, 1980). Na het verrichten van een resectie van de voorste schedelgroeve via een frontale craniotomie, wordt de bodem van de middelste schedelgroeve via een extradurale subtemporale craniotomie benaderd. Hierbij worden de 2e en 3e tak van de nervus trigeminus doorsneden. De incisie door het bot verbindt het foramen ovale met het foramen spinosum en foramen rotundum. Posterolateraal wordt de incisie voortgezet anterior van het os petrosum door het temporomandibulaire gewricht en antero-lateraal door het os sfenoidale en de fissura orbitalis superior. Een exenteratio orbitae wordt in alle gevallen verricht. Met deze techniek kan de bodem van de middelste schedelgroeve samen met de lamina pterygoidea, de inhoud van de fossa infratemporalis en fossa pterygopalatina "en bloc" worden verwijderd met de bodem van de voorste schedelgroeve, ethmoid en neuscomplex, orbita met inhoud en de bovenkaak. Reconstructie van het schedelbasisdefect verricht Terz met een lateraal, aan de kant van de resectie, gesteelde voorhoofdslap, die aan de randen van de voorste en middelste schedelgroeven wordt gehecht. Contra indicaties voor deze techniek zijn tumorgroei in de sinus sfenoidalis, nasopharynx, spatium retropharyngeum en intracraniële tumorgroei ter plaatse van de middelste schedelgroeve.

In 1969 beschreven Terz e.a. hun ervaringen met deze techniek als "somewhat disappointing with poor results". In 1980 publiceerden zij de resultaten van de behandeling van 22 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de neusbijholten, die een resectie van de voorste en middelste schedelgroeve hadden ondergaan. De 3-jaarsoverleving van deze groep was 72% (16/22); 4 van de 8 patiënten die meer dan 5 jaar werden geobserveerd, zijn in leven zonder tumor.

Het recidief percentage was 32%; de operatie mortaliteit was 11%. Complicaties zonder ernstige gevolgen traden op bij 32% van de patiënten.

Commentaar.

Craniofaciale resecties bieden de mogelijkheid tumor te verwijderen met voldoende ruime marge. Bij tumoren die het bot van de voorste schedelgroeve niet hebben aangetast, kan worden volstaan met meenemen van het bot. Bij tumoren die botdestructie hebben veroorzaakt dient de overliggende dura te worden gerececeerd en in het geval dat de tumor de dura infiltreert of intracerebraal groeit, zal een deel van de frontaalpolen moeten worden meegenomen.

De resultaten van deze ingreep zijn met 56%-88% tumorvrije overleving zeer goed te noemen, al zijn de meeste patiënten series klein en is de minimale observatieperiode vaak kort. Daarbij dient in aanmerking te worden genomen dat een groot deel van de patiënten eerder volledig was behandeld en wegens de tumoruitbreiding als hopeloos werd beschouwd.

Gelet op deze feiten is de operatiemortaliteit acceptabel laag. De uitspraak van Gullane en Conley (1983), "all base of skull resections have not shown any superior survival over the conventional techniques", die zij baseren op de publicatie van Terz e.a. uit 1969 (!), waarin de eerste ervaringen met resectie van de middelste schedelgroeve worden gemeld, blijkt niet gerechtvaardigd. Belangrijke voorwaarden voor het uitvoeren van craniofaciale resecties zijn uitstekend verwoord door Schramm (1979): "the combination of transcranial, transfacial and transoral approaches is safe only in institutions where technical expertise and appropriate support facilities are available".

Het probleem, dat preoperatief de exacte intracraniële uitbreiding van de tumor niet is vast te stellen, is met de komst van CT weliswaar kleiner geworden, maar niet geheel opgelost. Pas met zicht op de voorste schedelgroeve kan de uitbreiding worden bepaald. Het noodzakelijkerwijs verrichten van een transcraniële operatie om te kunnen besluiten of de operatie wel of niet kan worden uitgevoerd, moet als een nadeel worden beschouwd. Ook de aanwezigheid van tumor in de sinus sfenoidalis kan pas tijdens de operatie worden vastgesteld. Als dit het geval is kan het principe van de "en bloc" resectie niet worden volgehouden.

De reconstructie van het schedelbasisdefect zoals door Sisson (1976) en Donald (1984) wordt beschreven is, uit het oogpunt van een "en bloc" resectie met veilige marge bezien, een schending van het oncologisch principe. Sisson beschrijft als een van de mogelijkheden het gebruik van een gesteelde mucosalap van het septum. Donald beschrijft het gebruik van een "nasal septal chondralosseous flap", waarbij het slijmvlies van de aangedane kant wordt verwijderd en het septum met het slijmvlies van de andere kant, via een "greenstick" fractuur tegen het defect wordt geklapt. Zowel Sisson als Donald gebruiken een structuur die in de directe omgeving van de tumor is gelegen. Waar het bot

van de voorste schedelgroeve wordt opgeofferd bij tumoren die in deze omgeving groeien, is het vreemd dat het septum niet wordt verwijderd en voor de reconstructie wordt gebruikt.

Bij de beschouwingen over de craniofaciale resecties zijn ook de ervaringen van Elner en Koch (1978) van belang. Zij behandelden, in samenwerking met de neurochirurg 12 patiënten met een carcinoom van de sinus ethmoidalis via een transfaciale benadering (laterale rhinotomie). In 7 gevallen werd de bodem van de voorste schedelgroeve samen met de aangrenzende dura geresecteerd, in 5 gevallen alleen de schedelbasis. Van deze groep zijn 8 patiënten (67%) in leven zonder tumor (5 pt. langer dan 5 jaar; 2 pt. korter dan 5 jaar), 2 patiënten overleden ten gevolge van tumorgroei, 1 patiënt overleed ten gevolge van een intercurrente ziekte en 1 patiënt ten gevolge van een hersenabces.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die van craniofaciale resecties. Weliswaar is het aantal patiënten klein maar dit bezwaar geldt evenzeer voor de meeste series patiënten behandeld met craniofaciale resectie. Het feit dat mogelijk gelijkwaardige resultaten kunnen worden bereikt met minder ingrijpende operaties, roept de vraag op of in alle gevallen van carcinomen met uitbreiding in de sinus ethmoidalis, een craniofaciale resectie noodzakelijk is. Deze vraag zal bevestigend worden beantwoord door degenen die menen dat in elk geval, dus ook bij een tumor die geen botaantasting van de schedelbasis heeft veroorzaakt, een "en bloc" resectie dient te gebeuren. Indien men, zoals Elner en Koch, dit oncologisch principe verlaat, kunnen vele tumoren transfaciaal worden benaderd. Slechts zeer uitgebreide tumoren zullen dan gecombineerd transcraniaal-transfaciaal moeten worden behandeld.

De zeer uitgebreide operatie zoals beschreven door Terz heeft het mogelijk gemaakt de tumorresectie uit te breiden tot de middelste schedelgroeve. De 72% 3-jaarsoverleving bij patiënten die met elke andere behandeling een zeer slechte prognose zouden hebben, lijkt het toepassen van deze ingreep te rechtvaardigen, ondanks de morbiditeit en mortaliteit ervan.

III.7. Chemotherapie.

Chemotherapie voor maligne tumoren van het hoofd-hals gebied is de laatste vijftientig jaar intensief toegepast. Van de vele cytostatica zijn methotrexaat (MTX), 5-fluorouracil (5-FU), bleomycine (BLM) en cis-platinum (CP) afzonderlijk, in combinatie met elkaar of in combinatie met andere middelen, het meest gebruikt.

Studies over chemotherapie voor neusbijholtentumoren hebben alle betrekking op intra-arteriële toegediende cytostatica (IAC), in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, meestal chirurgie en radiotherapie. Andere toedieningsvormen van cytostatica bij neusbijholtentumoren worden slechts in het kader van overzichtsartikelen over chemotherapie voor hoofd-hals tumoren beschreven. Het bespreken van deze publicaties zou geen licht werpen op het

wel of niet van nut zijn van chemotherapie voor neusbijholtentumoren. Sisson (1981) zegt hierover "there is no conclusive data available as to the effect of systemic chemotherapy for cancer of the paranasal sinuses. Many of the protocols apparently have been abandoned for reasons not known to us at this time".

Freckman (1972) beschrijft de resultaten van IAC bij 169 patiënten met vergevorderde of gerecidiveerde tumoren in het hoofd-hals gebied. De gebruikte cytostatica waren 5-FU, methotrexaat, cyclofosfamide, vinblastine en dactinomycine, vaak in combinatie met elkaar.

Vrijwel alle patiënten waren eerder behandeld met chirurgie en/of bestraling en "were considered hopeless cases for whom nothing more could be done". Van de 14 patiënten met een neusbijholten carcinoom vertoonden 5 een response. Dertien patiënten overleden; 1 patiënt was 18 maanden in leven zonder aanwijzing voor tumorgroei.

In de serie van 183 patiënten met hoofd-halstumoren van Helman en Sealy (1976) hadden 37 patiënten een niet nader gespecificeerde maligne tumor van de sinus maxillaris, waarvan 80% met "clinically advanced disease". Zij werden behandeld met IAC (MTX, vinblastine) gevolgd door radiotherapie in een niet nader omschreven aantal van de gevallen. Van 34 op deze manier behandelde patiënten was de 5-jaarsoverleving 22%. Details van de behandeling worden niet vermeld.

Nervi (1978) zag in een gerandomiseerde studie geen verschil in de 4-jaars-overleving (" $\pm 30\%$ ") van een groep van 12 patiënten met een sinus maxillaris carcinoom die werd behandeld met IAC (MTX) gevolgd door radiotherapie en een groep van 13 patiënten die alleen met radiotherapie werd behandeld. De verdeling van de patiënten over de verschillende stadia was in beide groepen gelijk.

Zielke-Temme e.a. (1980) behandelden 20 patiënten met T3- en T4-plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-hals gebied met IAC (BLM, MTX) gevolgd door bestraling en chirurgie. Van de 6 patiënten met een sinus maxillaris carcinoom (stadium III) vertoonden 2 patiënten een partiële response ($> 50\%$ tumorreductie), 3 een minimale response ($< 50\%$ tumorreductie) en 1 patiënt toonde geen response op IAC. Bij geen van deze patiënten trad na de volledige behandeling een lokaal recidief op. Een patiënt overleed ten gevolge van bot- en longmetastasen en 1 patiënt aan een intercurrente ziekte. De 4 andere patiënten waren in leven zonder tumor gedurende een periode van 14+ tot 24 maanden. Zielke-Temme concludeert, refererend aan de publicaties van Sato (1970), Goepfert (1973) en Nervi (1978): "it is possible that our encouraging results with maxillary tumors might also have been achieved by less comprehensive treatment modes".

Mosley (1981) breidde de serie sinus maxillaris tumoren van Zielke-Temme uit tot 10 patiënten (9x T3N0M0, 1x T4N2M0). Een patiënt (T4N2M0) werd palliatief behandeld met IAC en bestraling. De 9 andere patiënten kregen de behandeling zoals eerder beschreven. Van deze groep overleden 3 patiënten t.g.v. tumorgroei. (3x metastasen op afstand, waarvan 1x ook met lokaal recidief), 1 patiënt overleed ten gevolge van een intercurrente ziekte en 5 patiënten waren in leven zonder tumor met een observatie tijd van 17 tot 51 maanden.

Een aantal auteurs, het merendeel uit Japan, meldt hun resultaten van IAC met gelijktijdige toediening van radiotherapie, vaak gecombineerd met chirurgie (Tabel III.1).

Sato (1970) rapporteerde over 44 patiënten met een plaveiselcel carcinoom van de sinus maxillaris, die werden behandeld met 50 – 70 Gy radiotherapie in 5–7 weken en gelijktijdig met IAC (5-FU), terwijl tevens dagelijks het necrotisch materiaal uit de operatieholte werd verwijderd via een antrostoma in de voorwand. Hiermee bereikte hij, in vergelijking met vroegere therapieën, een verlaging van het aantal locale recidieven en een verbetering van de overleving: 2-jaarsoverleving 75%. Tevens kon totale maxillectomie in alle gevallen worden voorkomen. In 1978 rapporteerde de groep van Sato (Morita, 1978) het resultaat bij 77 patiënten die tussen 1965 en 1968 op deze manier waren behandeld. De 5-jaarsoverleving was 55%. Daarnaast meldden zij een 76% 5-jaarsoverleving bij 45 patiënten die tussen 1968 en 1971 waren behandeld met een combinatie van 5-FU en bromodesoxyuridine (BUdR), met 30 – 50 Gy bestraling en met dagelijks verwijderen van necrotische tumor via het antrostoma.

Goepfert e.a. (1973) pasten IAC (5-FU, MTX) met gelijktijdige radiotherapie toe bij 26 niet eerder behandelde patiënten met T3- en T4-neusbijholtencarcinomen. De 2-jaarsoverleving was 47,8% (11/23) en de 5-jaarsoverleving 26,6% (4/15). Zij menen, dat "the results appear to be equal to those in which maxillary resection is part of the treatment".

Konno (1980, 1985) behandelde van 1972 t/m 1979 70 patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris volgens een vast protocol bestaande uit een "maximum combination of radiation, intraarterial chemotherapy (5-FU), subsequent sufficiently extensive maxillectomy and primary reconstruction". Gedurende de periode van radiotherapie en IAC werd dagelijks de necrotische tumor verwijderd via een antrostoma in de voorwand. De patiënten werden geclassificeerd volgens de TNM-classificatie van de JJC (1977): 13x T2N0M0, 1x T2N1, 42x T3N0, 3x T3N1, 1x T3N2, 1x T3N3, 8x T4N0, 1x T4N2. De in 1985 gerapporteerde 3-en 5-jaarsoverleving van deze groep was 77,1% en 64,2%. De 5-jaarsoverleving van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris (52 pt.) was 73,1%, van het ongedifferentieerd carcinoom (12 pt.) 33,3% en van het adenocarcinoom (6 pt.) 41,6%. Het locale recidief percentage bedroeg 9%.

Shibuya (1984) paste eveneens een gecombineerde behandeling ("trimodal therapy") van radiotherapie met gelijktijdig IAC (5-FU) en chirurgie toe bij 111 patiënten met een carcinoom (merendeels plaveiselcelcarcinomen) van de sinus maxillaris, in de periode van 1973 tot 1982. In de eerste helft van deze periode bestond chirurgie uit het openen van het antrum. De resultaten hiervan noemde hij onbevredigend wegens het hoge percentage locale recidieven (55%); de actuariële 5-jaarsoverleving was 49%. In de tweede helft van de periode volgde na de "trimodal therapy" een "simple maxillectomy or a subtotal resection of the tumor". Hiermee is het aantal recidieven sterk gedaald (16%). De actuariële 5-jaarsoverleving was 68%.

Auteur	n	Behandeling				5-jaars overleving
		IAC	radiotherapie	dag. nec.	max. part./tot.	
Goepfert (1973)	26	5-FU, 500 mg continu	65 Gy/6-7 wk	—	—	26,6 %
Morita (1978)	77	5-FU, 5000 mg 250 mg/dag	60 Gy/6 wk	+	zonodig (33%)	55 %
	45	5-FU, BUdR 1250 mg, 2500 mg 250 mg/dag, 500 mg/dag	40 Gy/4 wk	+	zonodig (10%)	76 %
Konno (1980, 1985)	70	5-FU, 3750 mg 250 mg, 3X/week	60 Gy/6 wk	+	+	64,2 %
Sakai (1983)	134	5-FU, 2000 mg continu	50 Gy/5 wk (tevens cryochirurgie)	+	zonodig (21%)	54,4 %
Shibuya (1984)	55	5-FU, 4000 mg continu	50 Gy/5 wk	—	—	49 %
	56	idem	idem	—	+	68 %
Tsuji (1986)	38	5-FU, 3000 mg 250 mg/dag	40 Gy/4 wk (tevens lokaal 5-FU)	+	—	42,1 %

Tabel III. 1. Overzicht van behandeling met intra-arteriële chemotherapie (IAC) en gelijktijdige radiotherapie bij carcinomen van de sinus maxillaris.
n = aantal patiënten dag. nec. = dagelijks necrotomie.
max. part./tot. = partiële/totale maxillectomie.

Sakai (1983 II.) behandelde van 1976 t/m 1978 134 patiënten met een carcinoom (niet nader getypeerd) van de sinus maxillaris (JJC: 34x T1/T2 N0, 90x T3/T4N0, 8x N1, 2x N3) met bestraling en gelijktijdige IAC (5-FU), dagelijks toilet van de holte via een antrostoma in de voorwand en wekelijks cryochirurgie van de tumor. Maxillectomie, gereserveerd voor aangetoonde recidieven, gebeurde in 21% van de gevallen. De 5-jaarsoverleving van deze groep was 54,4%. Hij meent dat deze resultaten, die beter zijn dan in de voorgaande perioden, zijn te danken aan het toevoegen van cryochirurgie aan de behandeling.

Tsuji (1986) behandelde 38 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris met IAC (5-FU) en gelijktijdige bestraling (40 Gy in 4 weken), gevolgd door necrotomie en lokale toepassing van 5-FU creme, gedurende vier weken, van de tweede week af. De absolute 5-jaarsoverleving was 42,1%. Hij vergelijkt deze resultaten met de resultaten die werden bereikt bij 170 patiënten behandeld met bestraling (55 Gy in 5-6 weken), partiële of totale maxillectomie en lokale toepassing van 5-FU creme. De absolute 5-jaarsoverleving in de laatste groep was 44%. Hij concludeert op grond van deze resultaten dat het gebruik van intra-arteriële 5-FU geen voordeel oplevert.

Kondo (1984, 1985) komt op grond van een multivariate regressie analyse bij 95 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris, waarvan

82 wel en 13 niet met IAC werden behandeld, eveneens tot de conclusie dat intra-arteriële chemotherapie geen invloed heeft op de prognose.

Complicaties van IAC zijn extravasatie van cytostatica door beschadigen van de arterie, infectie van de catheterplaats en locale en algemene reacties t.g.v. de gebruikte middelen zoals huidreacties, stomatitis, misselijkheid, braken, diarree, koorts, haaruitval, leucopenie en thrombopenie. Als late complicaties van chemotherapie, vooral indien gecombineerd met radiotherapie, worden osteonecrose en necrose van de weke delen genoemd.

Door enkele auteurs wordt gewezen op de beperking van IAC bij de behandeling van neusbijholtencarcinomen. De bloedvoorziening van de sinus ethmoidalis, sinus sfenoidalis, orbita en een deel van de voorwand van de sinus maxillaris worden niet door de arteria maxillaris verzorgd. Tumoren die in deze gebieden zijn gelocaliseerd zullen dan ook niet of in beperkte mate worden bereikt door de cytostatica (Nahum, 1963; Goepfert, 1973; Shibuya, 1982).

Commentaar.

De methode waarbij IAC wordt toegepast voorafgaande aan chirurgie en/of radiotherapie lijkt geen betere resultaten op te leveren dan de conventionele combinatie van chirurgie en radiotherapie. Het gerandomiseerde onderzoek van Nervi (1978) bevestigt deze mening.

De waarde van IAC met gelijktijdige radiotherapie laat zich lastig vaststellen op grond van de besproken studies. De in grote lijnen gelijke behandelingen leveren zeer wisselende resultaten op, variërend van 26.6% tot 76% 5-jaarsoverleving. Wanneer we de details van de behandelingen met IAC bestuderen (tabel III.1.) zijn er verschillen in de dosis, de wijze van toediening en de gebruikte cytostatica. Ook de dosis van de bestraling is niet gelijk in alle series, terwijl bovendien de na IAC en radiotherapie toegepaste behandeling zeer verschillend is. De auteurs vergelijken de resultaten van de behandeling waarin IAC wordt toegepast met vroeger of later behaalde resultaten. De mening dat IAC met radiotherapie net zo goed is als een maxillectomie met radiotherapie (Goepfert), staat tegenover de mening dat de resultaten beter worden als na IAC en radiotherapie een maxillectomie wordt uitgevoerd (Shibuya, Konno). Sato is van mening dat IAC de resultaten heeft verbeterd, Sakai meent echter dat niet IAC, maar cryochirurgie hiervoor verantwoordelijk is. Andere auteurs (Kondo, Tsujii) zien geen verbetering van de resultaten met IAC.

De vraag of IAC met gelijktijdige radiotherapie, als onderdeel van de behandeling van patiënten met een neusbijholtencarcinoom, een bijdrage kan leveren aan de verbetering van de overleving, kan op grond van de gegevens uit de literatuur dan ook niet worden beantwoord.

De huidige algemene opinie over chemotherapie voor hoofd-hals tumoren is, dat het nut ervan niet is aangetoond en dat er geen plaats is voor chemotherapie in het standaard behandelingsprotocol (Carter, 1977, Coulthard en Suen, 1978;

Cachin, 1982; Witter, 1983; Hibbert, 1983). Scherp, maar zeer duidelijk heeft Tannock (1984) dit samengevat: "The literature contains varied and inflated rates of response to drugs due to: variation in the population of treated patients; use of inappropriate criteria of response and large errors in measurement; and misleading analysis and presentation of data. Longterm benefit of using chemotherapy with radiation and/or surgery for primary disease has not been demonstrated. Use of chemotherapy in primary disease should only be undertaken as part of a well designed clinical study with an adequate number of patients available to demonstrate or to rule out benefits of added chemotherapy".

Rice (1985) is van mening, dat "chemotherapy (voor neusbijholten-carcinomen) should be limited to two circumstances. The first is in protocol studies in patients with advanced disease and the second is in those patients who have failed traditional therapy. There is no evidence to justify the random use of chemotherapy".

III.8. Resultaten.

In de inleiding van dit hoofdstuk is duidelijk gemaakt waarom het vergelijken van behandelingsresultaten vrijwel onmogelijk is en waarom het beschouwen van de resultaten niet meer kan opleveren dan een globale indruk. Om tot deze globale indruk te komen is het nodig de resultaten van de behandeling te bekijken in de grotere series. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het feit, dat de publicaties van de jaren 1970 tot en met 1986 voor een niet onaanzienlijk deel zijn gebaseerd op patiënten die in de jaren vijftig en zestig, en soms zelfs in de periode daarvoor, zijn behandeld.

In al deze retrospectieve studies bestond de behandeling uit een combinatie van operatie en bestraling voor de grote tumoren. Kleine tumoren werden in sommige gevallen alleen met chirurgie of bestraling behandeld, terwijl de laatste modaliteit ook werd gebruikt bij zeer grote, inoperabele tumoren. De resultaten van de behandeling met chemotherapie zijn in hoofdstuk III.7 besproken.

In verreweg de meeste publicaties worden maligne tumoren van de sinus maxillaris besproken. Enkele auteurs vermelden expliciet de resultaten van behandeling van patiënten met ethmoidtumoren. Slechts in een paar publicaties worden tumoren van de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis tesamen besproken.

In tabel III.2. zijn de resultaten weergegeven van de behandeling van patiënten met maligne tumoren van de sinus maxillaris. In tabel III.3. zijn de studies bijeengebracht waarin de resultaten bij tumoren van de sinus ethmoidalis expliciet worden genoemd, en in tabel III.4. de studies waarin de resultaten van sinus maxillaris en sinus ethmoidalis tesamen, kortweg neusbijholten, worden vermeld.

Auteur	aantal pt.	classificatie (aantal pt.)	histologie (aantal pt.)	overleving	
				3 jaar	5 jaar
Lederman (1970)	239	-	plav./onged. (197) adenocarc. (42)	30,3% 35,1%	20% 26%
Galagher (1970)	56	Sisson T1, T2 (13) T3, T4 (43)	plav./onged. carc.		46% 26%
Tabb (1971)	108	-	carcinoom (91%)		27%
Kurohara (1972)	174	Sisson T1, T2 (47) T3, T4 (127)	plav. carc.		34% 15%
Schechter (1972)	50	Sisson T1, T2 (13) T3, T4 (37)	carcinoom (88%)	91% 1) 15%	
Jackson (1977)	67	Sisson T1, T2 (14) T3, T4 (53)	carcinoom (78%)		36% 26%
Cheng (1977)	50	AJC T1, T2 (13) T3, T4 (37)	plav./onged. carc.	46% 30%	
Bridger (1978)	113	AJC T1, T2 (28) T3, T4 (65) Tx (10)	carcinoom (93%)		38%
Müller (1978)	128	(vier class.) T1, T2 T3, T4	carcinoom (70%)		43% 28%
Lee (1981)	96	AJC T1, T2 (24) T3, T4 (72)	carcinoom (96%)	50% 2) 24%	
Robin (1981)	269	-	carcinoom		26%
Hu Yu Hua (1982)	50	Sisson T2 (4) T3, T4 (45) Tx (1)	carcinoom		54%
Beale (1983)	112	AJC T1, T2 (39) T3, T4 (70) Tx (3)	carcinoom		46%

Tabel III. 2. (vervolg blz. 52)

Auteur	aantal pt.	classificatie (aantal pt.)	histologie (aantal pt.)	overleving	
				3 jaar	5 jaar
Majumdar (1983)	141	-	maligne tumoren	42%	22%
St. Pierre (1983)	61	AJC T1, T2 (9) T3, T4 (52)	plav. carc.		75% 23%
Gullane (1983)	69	-	plav. carc.	37%	28%
Shidnia (1984)	88	AJC T1, T2 (15) T3, T4 (73)	plav./onged. carc.	20% 22%	

Tabel III. 2. Overzicht behandelingsresultaten van maligne tumoren van de sinus maxillaris.

1) = 4-jaarsoverleving

2) = 2-jaarsoverleving

Auteur	aantal pt.	classificatie (aantal pt.)	histologie (aantal pt.)	overleving	
				3 jaar	5 jaar
Lederman (1970)	104	-	plav./onged. adenocarc. (82) (22)	30% 22,2%	17% 14,3%
Marandas (1974)	56	-	plav. carc. (14) adenocarc. (38) adenocyst. (4)	46% 57%	27% 39%
Elner (1978)	12	-	carcinoom		67%
Ellingwood (1979)	17	-	carcinoom	77% ¹⁾	46%
Robin (1981)	76	-	carcinoom		35,5%
Majumdar (1983)	74	-	tumoren	37%	25%
Shidnia (1984)	17	-	carcinoom	29% ¹⁾	
Klitenberg (1984)	28	-	adenocarc.	76% ¹⁾	50%

Table III. 3. Overzicht behandelingsresultaten van maligne tumoren van de sinus ethmoidalis.

1) = 2-jaarsoverleving

De 5-jaarsoverleving voor patiënten met tumoren van de sinus maxillaris varieert in de publicatie periode 1970-1980 van 20% tot 38%, in de periode 1980-1987, van 22% tot 54%. Voor patiënten met tumoren van de sinus ethmoidalis varieert de 5-jaarsoverleving in de eerste periode van 14,3% tot 67%, in de tweede periode van 25% tot 52%. Het gemiddelde lokale recidiepercentage was voor de sinus maxillaris 43%, voor de sinus ethmoidalis 31%. Regionale metastasen in de N0-hals werden gemiddeld in 15% van de gevallen met een tumor van de sinus maxillaris waargenomen. Mestastasen op afstand worden in gemiddeld 17% van de gevallen ontdekt.

Auteur	aantal pt.	classificatie (aantal pt.)	histologie (aantal pt.)	overleving	
				3 jaar	5 jaar
De La Cruz (1972)	54	-	carcinoom (87%)	24%	
Harrison (1973)	77	-	carcinoom	36%	
(1976)	89	-	carcinoom		34%
Jesse (1975)	146	Sisson T1, T2 (30) T3, T4 (116)	carcinoom		68% 31%
Leroux-Robert (1978)	232	-	carcinoom		33%
Simon (1980)	55	IGR T1, T2 (26) T3, T4 (29)	carcinoom (78%)		46%
Lund (1983)	102	-	plav. carc. (64) adenocarc. (28)		30% 37%
Goepfert (1983)	30	-	adenocarcinoom high grade (18) low grade (12)		75% 75%

Table III. 4. Overzicht behandelingsresultaten van maligne tumoren van de neusbijholten. (sinus maxillaris en sinus ethmoidalis)

De meningen over de prognose van het adenocarcinoom van de neusbijholten zijn verdeeld.

Glanzmann (1976) is van mening dat de 5-jaarsoverlevingspercentages bij adenocarcinomen niet verschillen van die bij het plaveiselcelcarcinoom, maar dat bij adenocarcinomen "haufiger auch nach Ablauf von fünf Jahren Recidive und Metastasen auftreten".

Ook Harrison (1977) was het opgevallen dat veel patiënten met een adenocarcinoom overlijden in het zesde jaar.

Robin e.a. (1979) kwamen tot de ontdekking dat de prognose voor mannen met een adenocarcinoom slechter was dan voor vrouwen met een adenocarcinoom. Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten bij 31 mannen en 8 vrouwen. Zij veronderstellen dat dit verschil in prognose bestaat, omdat bij mannen het adenocarcinoom is veroorzaakt door exogene, industriële en beroepsfactoren en dat dit adenocarcinoom "is scarcely less aggressive than squamous carcinoma and which has a prognosis hardly better". Bij vrouwen spreken zij over een "spontaneous" ontstaan van het adenocarcinoom, dat minder agressief is en een veel betere prognose heeft.

Hadfield (1971) daarentegen meent dat het adenocarcinoom bij houtbewerkers "a slowly-growing indolent condition" is.

Sisson (1981) is niet enthousiast over de resultaten bij adenocarcinomen: "even with radical surgery and adjunctive radiation therapy, the survival rate is only 20 percent over 5 years".

Batsakis noemde in 1970 eenzelfde overlevingspercentage.

Meerdere auteurs hebben de adenocarcinomen van de neusbijholten geclassificeerd in verschillende histologische typen.

Batsakis (1970, 1980) verdeelt de adenocarcinoom van de neusbijholten in drie typen: papillair, "sessile" en alveolair-mucoid. Het papillaire type wordt volgens hem frequent gezien bij houtbewerkers en heeft een betere prognose dan de andere typen adenocarcinoom. Het sessile en alveolair-mucoïde type hebben een grotere neiging tot invasieve groei. Bij alle drie typen worden histologische overeenkomsten gezien met carcinomen van de dikke darm (Batsakis, 1980).

Gamez-Araujo (1975) kwam op grond van 18 adenocarcinomen van de neusbijholten tot een verdeling in een papillair en een solide type. De papillaire adenocarcinomen (12x) waren overwegend matig tot goed gedifferentieerd, de solide typen (6x) waren slecht gedifferentieerd. De mate van differentiatie van de tumoren lijkt een relatie te tonen met de prognose: de patiënten met een slecht gedifferentieerde solide tumor overleden alle binnen 16 maanden en de 2 patiënten met een slecht gedifferentieerd papillair carcinoom overleden binnen 3 jaar na het begin van de behandeling. De patiënten met een matig of goed gedifferentieerd adenocarcinoom toonden een langere overleving (gemiddeld 88 maanden).

Heffner (1982) vond bij 50 patiënten met een adenocarcinoom twee histologisch verschillende groepen met een verschillende prognose. De laag-maligne tumoren (23x) waren alle goed gedifferentieerd, met een lage mitotische activiteit. De hoog-maligne tumoren (27x) waren matig tot slecht gedifferentieerd en toonden frequent mitosen. Een aantal van de hoog-maligne tumoren toonde een sterke gelijkenis met de matig gedifferentieerde adenocarcinomen van het colon. De prognose voor patiënten met een laag-maligne adenocarcinoom was gunstig: 78% was tumorvrij met een gemiddelde controle periode van 6,3 jaar (3,7 -

11,3 jaar). Daarentegen overleden 78% van de patiënten met een hoog-maligne tumor, het merendeel binnen drie jaar na het begin van de behandeling. Metastasen werden bij 6 patiënten (22%) van de hoog-maligne groep gezien en bij 1 patiënt (4%) van de laag-maligne groep. Heffner trof de houtbewerkers aan in de groep hoog-maligne adenocarcinomen van het colon-type.

Goepfert (1983) vond bij 30 patiënten met een adenocarcinoom van de neus en neusbijholten geen verschil in prognose tussen de groep hoog-maligne (18 pt.) en de groep laag-maligne tumoren (12 pt.). Hij beschrijft hierbij niet de differentiatiegraad van de tumoren. In beide groepen was de 5-jaarsoverleving 75%. Wel vond hij een verschil in anatomische verdeling van de hoog- en laag-maligne tumoren. De laag-maligne adenocarcinomen kwamen vaker voor in de supra-structuur en de hoog-maligne tumoren vaker in de infra-structuur (zie hoofdstuk II.1.2.). De hoog-maligne adenocarcinomen toonden een grotere neiging tot metastaseren in de regionale klieren en naar andere organen dan de laag-maligne tumoren.

Complicaties van behandeling worden door de auteurs die het onderwerp aanroeren, meestal gesplitst in complicaties ten gevolge van chirurgie en ten gevolge van radiotherapie. De belangrijkste complicaties die aan chirurgie zijn te wijten, betreffen huidfistels in het litteken, trismus, liquorlekkage en infecties zoals meningitis en subduraal abces. In de publicaties waarin de complicaties zijn gekwantificeerd, bedroeg het gemiddelde van de chirurgische complicaties 9%, variërend van 3% (Som, 1974) tot 18% (Jackson, 1977). Jesse e.a. (1975) en Lee en Ogura (1981) vonden, dat chirurgische complicaties frequenter optraden als de behandeling was gecombineerd met preoperatieve bestraling. Ahmad (1981) vond in zijn serie patiënten echter geen gestoorde wondgenezing of infectieuze complicaties na preoperatieve radiotherapie.

De meest genoemde complicaties ten gevolge van radiotherapie zijn osteoradionecrose en beschadiging van het oog en/of nervus opticus. Vele auteurs vinden ernstige en frequente oogcomplicaties zoals conjunctivitis, keratitis en cataract; daarnaast ook blindheid door schade aan de retina en/of nervus opticus (Som, 1974; Jackson, 1977; Bridger, 1978; Ahmad, 1981; Lee, 1981; Larson, 1982; Nakissa, 1983). In de publicaties waarin de complicaties zijn gekwantificeerd, bedroeg het gemiddelde van de problemen met het oog en/of nervus opticus 18%, variërend van 2% (Som, 1974) tot 25% (Ahmad, 1981).

Commentaar.

Het belangrijkste probleem bij het beschouwen van de in de literatuur gepubliceerde resultaten is, dat de getallen in wezen niet kunnen worden vergeleken. De redenen waarom dit niet kan zijn al genoemd (zie hoofdstuk III.1.). Een ogenschijnlijk groot verschil in overlevingspercentage tussen de ene groep en de andere betekent beslist niet dat de ene methode beter is dan de andere. De gegevens in de tabellen van dit hoofdstuk zijn dan ook uitsluitend geschikt om

een beeld te geven van hetgeen in diverse instituten wordt bereikt.

Opvallend zijn de matige resultaten bij T1- en T2-tumoren. Weliswaar lijken de resultaten bij de kleine tumoren beter dan bij de grotere (T3, T4), maar in de meeste series blijft de 5-jaarsoverleving onder de 50%. In de series waar dit hoger is dan 50% blijkt het te gaan om een zeer klein aantal (9) patiënten (St. Pierre, 1983) of blijkt uit een latere publicatie uit hetzelfde instituut dat het resultaat verandert (Schechter en Ogura, 1972: 91%; Lee en Ogura, 1981: 50%). Een uitzondering vormt Jesse (1975) die voor T1- en T2-tumoren een hoge 5-jaarsoverleving (68%) bereikt.

De literatuur is niet eensluidend over de prognose van patiënten met een adenocarcinoom. De differentiatiegraad van het adenocarcinoom lijkt een factor die van invloed is op de prognose, waarbij de slecht gedifferentieerde tumoren de slechtste prognose hebben. Het wordt echter niet duidelijk of een bepaalde differentiatiegraad bij adenocarcinomen van houtbewerkers vaker voorkomt dan bij spontaan optredende adenocarcinomen. Over de prognose in relatie tot de differentiatiegraad is op grond van de literatuurgegevens, voor deze groep patiënten, geen uitspraak mogelijk.

III.9. Conclusies

Na 1970 is de behandeling van neusbijholtencarcinomen vrijwel altijd een gecombineerde behandeling.

Vergelijken van gerapporteerde resultaten is niet mogelijk.

Op grond van de gegevens in de literatuur kan geen voorkeur voor pre-operatieve of postoperatieve bestraling worden uitgesproken.

Electieve behandeling van de hals lijkt niet gerechtvaardigd.

Een halskliermetastase bij het eerste onderzoek is geen reden om af te zien van een in opzet curatieve behandeling.

Exenteratio orbitae als onderdeel van radicale chirurgie verbetert de prognose niet; het oog dient dan ook zo veel mogelijk te worden gespaard.

Craniofaciale resectie voor tumoren met uitbreiding in de voorste schedelgroeve is een geaccepteerde operatie die zijn waarde heeft bewezen.

Resectie van tumoren met uitbreiding naar de basis van de middelste schedelgroeve kan relatief veilig worden uitgevoerd.

De waarde van intra-arteriële chemotherapie voorafgaande aan radiotherapie en/of chirurgie is niet aangetoond.

Over de waarde van intra-arteriële chemotherapie met gelijktijdige radiotherapie bestaat geen eensluidend oordeel.

De resultaten van behandeling van kleine tumoren is in het algemeen teleurstellend.

Bij de adenocarcinomen van de neusbijholten lijkt de differentiatiegraad een rol te spelen: slecht gedifferentieerde tumoren hebben de slechtste prognose.

Hoofdstuk IV.

BEHANDELING VAN NEUSBIJHOLTENCARCINOMEN

IN ROTTERDAM 1960 – 1976.

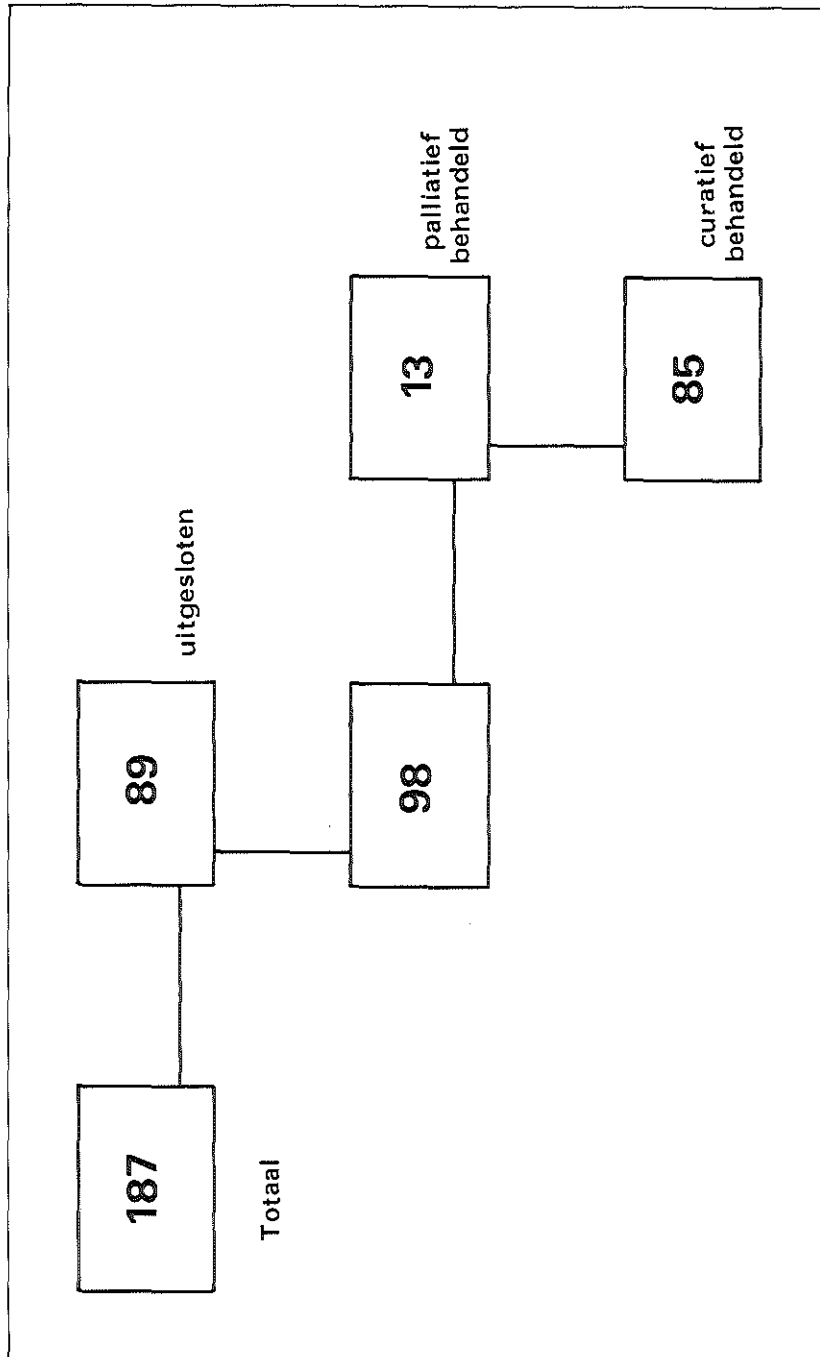
IV.1. Inleiding.

Dit hoofdstuk, waarin de resultaten van de behandeling van patiënten met een neusbijholtencarcinoom in de periode 1960-1976 wordt besproken, dient om een vergelijking mogelijk te maken met het resultaat in de daarop volgende periode, waarin patiënten met een neusbijholtencarcinoom zijn behandeld volgens de methode van Sato. De zeldzaamheid van het neusbijholtencarcinoom, die gerandomiseerde studies onmogelijk maakt, rechtvaardigt het gebruik van historische controles (zie hoofdstuk VI). In dit hoofdstuk is geen poging gedaan om de resultaten van de in de periode 1960-1976 toegepaste behandelingen te vergelijken. De behandeling van de individuele patiënt was in deze periode wisselend, waarbij de keuze werd bepaald door het histologische type van de tumor, de toestand van de patiënt en/of de voorkeur van de behandelende arts. De verschillende behandelingsmethoden, een duidelijke afspiegeling van de onvrede met de slechte prognose, zouden geen zinnige uitspraak over de waarde van de ene behandeling ten opzichte van een andere toelaten.

De criteria voor het uitsluiten van patiënten van deze analyse zijn zoals beschreven in de algemene inleiding (zie hoofdstuk I.1). Hoewel bij de uiteindelijke statistische analyse (zie hoofdstuk VI) de resultaten in de beide behandelingsperiodes worden beschouwd voor de totale groep patiënten per tumorlocalisatie (sinus maxillaris en sinus ethmoidalis) en voor de totale groep patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis, zullen in dit hoofdstuk, evenals in hoofdstuk V, de resultaten gedetailleerd worden weergegeven. Op deze manier is het mogelijk een indruk te krijgen van de resultaten behaald in de twee periodes. Met nadruk moet daarbij worden vermeld dat ogenschijnlijke verschillen in resultaten geen conclusie over beter of slechter toestaan, zoals uitvoeriger zal worden besproken in hoofdstuk VI. Aan de orde komen het locale residu, het locale recidief, de regionale metastasen, de metastasen op afstand en de 2-, 5-en 10-jaarsoverleving.

Met het doel een groffe vergelijking tussen de beide periodes mogelijk te maken, worden de patiënten, die in de periode 1960-1976 in aanmerking komen voor deze studie, verdeeld in een groep die met curatieve opzet is behandeld en een groep die palliatief is behandeld. Bij de gedetailleerde bespreking van de resultaten, blijven de palliatief behandelde patiënten buiten beschouwing. Bij de berekening van de overlevingspercentages zullen de resultaten van deze groep patiënten afzonderlijk en van de totale groep patiënten echter wel in

beschouwing worden genomen. De overleving van de verschillende groepen is berekend volgens de methode van Kaplan en Meier, met correctie voor overlijden ten gevolge van intercurrente ziekte.



Figuur IV. 1. Patiënten met maligne tumor neusbijholten, 1960-1976
Verklaring in de tekst

IV.2. Patiënten.

Van januari 1960 tot en met december 1975 werden in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (AZR-D) en het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut en de Dr. Daniël den Hoed Kliniek (RRTI/DDHK) 187 patiënten met een maligne tumor van de neusbijholten gezien (fig. IV.1.). Hiervan komen 98 patiënten, met een histologisch bevestigde diagnose plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom of adenocarcinoom van de sinus maxillaris of sinus ethmoidalis, in aanmerking voor dit onderzoek. De resterende 89 patiënten worden uitgesloten (voor criteria zie hoofdstuk I) wegens:

- een histologische diagnose anders dan plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd of adenocarcinoom (48 pt.)
- eerdere behandeling van een maligne tumor in het hoofd-halsgebied (10 pt.)
- primaire behandeling van het neusbijholtencarcinoom elders (9 pt.)
- onvoldoende gegevens (8 pt.)
- metastasen op afstand bij het eerste onderzoek (4 pt.)
- weigeren van de behandeling (4 pt.),
- primaire tumorlocalisatie niet in de neusbijholten (3 pt.)
- gelijktijdig aanwezig zijn van een 2e primaire tumor (2 pt.) en primaire tumorlocalisatie in de sinus frontalis (1 pt.) (tabel IV.1.).

Andere histologie	48
Eerder behandeld hoofd-halstumor	10
Primaire behandeling elders	9
Onvoldoende gegevens	8
Metastasen op afstand	4
Weigeren behandeling	4
Primaire tumor niet in neusbijholten	3
Synchroon 2 ^e primaire tumor	2
Localisatie sinus frontalis	1
Totaal	89

Tabel IV. 1. Patienten die niet in aanmerking komen voor het onderzoek (1960-1976)

Van de 98 patiënten die voor het onderzoek in aanmerking komen, werden 13 patiënten, met zeer uitgebreide intracraniële tumorgroei en/of slechte algemene conditie, palliatief behandeld (tabel IV.7.).

IV.2.1 Totale patiëntengroep.

Deze groep van 98 patiënten bestaat uit 74 mannen en 24 vrouwen. De gemiddelde leeftijd is 63 jaar, variërend van 33 tot 90 jaar.

De tumoren zijn retrospectief ingedeeld in tumoren ontstaan in de sinus maxillaris of in de sinus ethmoidalis. Hierbij is gebruik gemaakt van de beschrijving van het klinisch onderzoek en van de neusbijholtenplanigrammen. Het criterium dat voor de localisatie is gebruikt, is de plaats waar bij het onderzoek en/of op de röntgenfoto's de grootste tumormassa wordt gevonden. Bij 58 patiënten lijkt de tumor te zijn ontstaan in de sinus maxillaris. De carcinomen van de sinus maxillaris zijn retrospectief ingedeeld in de TNM-classificatie van de AJC (1980). De verdeling is weergegeven in tabel IV.2.

	N0	N1	N2	N3
T1	—	—	—	—
T2	2	—	—	1
T3	28	3	—	—
T4	18	5	—	1

Tabel IV. 2. Verdeling carcinomen sinus maxillaris volgens AJC-classificatie (totale groep; 1960 - 1976)

Bij 40 patiënten lijkt de tumor te zijn ontstaan in de sinus ethmoidalis. Een algemeen geaccepteerde TNM-classificatie bestaat niet voor deze localisatie. In 4 gevallen (10%) beperkte de tumor zich tot de sinus ethmoidalis. In de andere 36 gevallen (90%) had de tumor botdestructie veroorzaakt en zich uitgebreid in de omgeving (tabel IV.3.). Bij 3 patiënten in deze groep waren bij het eerste onderzoek halskliermetastasen aanwezig.

sinus maxillaris	23
fossa nasalis	14
contralaterale sinus ethmoidalis	11
orbita	11
sinus sfenoidalis	7
schedelbasis	4
fossa pterygopalatina	4
palatum	2
halsklieren	3

Tabel IV. 3. Uitbreiding carcinomen sinus ethmoidalis (totale groep; 1960-1976)

De histologische verdeling van de carcinomen over de beide localisaties is, per geslacht weergegeven in tabel IV.4.

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	26	14	6	2
ongedifferentieerd carcinoom	11	4	3	4
adenocarcinoom	3	0	25	0
	40	18	34	6
Totaal	58		40	

Tabel IV. 4. Histologische verdeling carcinomen neusbijholten per localisatie en geslacht (totale groep; 1960 - 1976)

De groep van 25 patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis bestaat uitsluitend uit mannen, waarvan 19 houtbewerkers en 1 schoenmaker. Bij 5 patiënten (fotograaf, industrieel, chauffeur, bedrijfsleider, bankbediende) kan geen langdurige expositie aan houtstof worden aangetoond.

De minimale controleduur van de 98 bestudeerde patiënten is 10 jaar.

IV.2.2 Curatief behandelde groep.

Deze groep bestaat uit 85 patiënten, 65 mannen en 20 vrouwen. De gemiddelde leeftijd is 62 jaar. In tabel IV.5 is de TNM-classificatie van de carcinomen in de sinus maxillaris (n=45) volgens de AJC en in tabel IV. 6 is de histologische verdeling van de primaire tumor per localisatie en per geslacht weergegeven.

	N0	N1	N2	N3
T1	-	-	-	-
T2	2	-	-	1
T3	24	2	-	-
T4	14	2	-	-

Tabel IV. 5. Verdeling carcinomen sinus maxillaris volgens AJC-classificatie (curatieve groep; 1960 - 1976)

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	21	12	6	2
ongedifferentieerd carcinoom	8	2	3	4
adenocarcinoom	2	0	25	0
	31	14	34	6
Totaal	45		40	

Tabel IV. 6. Histologische verdeling neusbijholtencarcinomen per localisatie en geslacht (curatieve groep; 1960-1976)

Alle patiënten met een carcinoom van de sinus ethmoidalis zijn met curatieve opzet behandeld. De uitbreiding van deze carcinomen is weergegeven in tabel IV.3.

IV.3. Behandeling.

Als chirurgische technieken zijn in deze periode gebruikt: totale maxillectomie, partiele maxillectomie, exploratie van de neusbijholten via een laterale rhinotomie en de Caldwell-Luc procedure. Radiotherapie bestond uit uitwendige bestraling en/of implantatie van radiumnaalden. Uitwendige bestraling werd toegediend via een voor- en zijveld, waarbij in het merendeel van de gevallen gebruik is gemaakt van een wig in een of beide bundel(s). De gemiddelde tumordosis bedroeg 66 Gy, toegediend in dagelijkse fracties van 2 Gy, in 6-7 weken. De hals werd alleen meebestraald wanneer voor metastase verdachte halsklieren aanwezig waren of halskliermetastasen waren aangetoond met cytologische punctie.

In deze periode werd soms gebruik gemaakt van de volgende cytostatica: methotrexaat, bleomycine en 5-fluorouracil. Van deze middelen is methotrexaat het frequentst gebruikt. Deze cytostatica werden meestal intraveneus of intramusculair toegediend. Intra-arteriële chemotherapie is sporadisch toegepast. De behandelingen van zowel de in opzet curatief als de palliatief behandelde patiënten zijn weergegeven in tabel IV.7.

Histologie	Radiotherapie		Chirurgie		Combinatie radiotherapie en chirurgie		Combinatie radiotherapie, chirurgie en chemotherapie		Chemotherapie	
	M	E	M	E	M	E	M	E	M	E
plaveiselcelcarcinoom	19(4)	2	5	1	6	3	3(2)	2	(1)	–
ongedifferentieerd carcinoom	4(3)	3	1	1	2	2	3(1)	1	(1)	–
adenocarcinoom	1(1)	4	–	4	–	15	1	2	–	–
	24(8)	9	6	6	8	20	7(3)	5	(2)	–
Totaal	41		12		28		15		2	

Tabel IV. 7. Behandeling neusbijholtencarcinomen per localisatie en histologie (1960 - 1976)

(n) = aantal patiënten palliatief behandeld

M = sinus maxillaris

E = sinus ethmoidalis

IV.4. Resultaten.

IV.4.1. Inleiding.

Bij de bespreking van de resultaten zal de palliatief behandelde groep patiënten buiten beschouwing worden gelaten. Alleen bij de berekening van de overlevingspercentages zullen de resultaten van de palliatief behandelde groep mede in beschouwing worden genomen.

De overlevingspercentages zijn berekend volgens de methode van Kaplan en Meier, met correctie voor overlijden ten gevolge van intercurrente ziekte.

Bij de berekening van de overlevingspercentages is vooral aandacht geschonken aan de plaveiselcelcarcinomen van de sinus maxillaris en de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis. Dit blijken de enige groepen te zijn, zowel vóór als na 1976, waarin het aantal patiënten groot genoeg is om een overlevingspercentage te berekenen. De andere groepen bevatten 10 of minder patiënten.

IV.4.2. Primaire behandeling.

Van de 85 patiënten die met curatieve opzet zijn behandeld, bleven 24 patiënten (28%) na de behandeling tenminste 24 maanden, lokaal, regionair en op afstand vrij van tumor; 9 patiënten (11%) bleven 5 jaar of langer tumorvrij. De verdeling van deze patiënten per localisatie en per histologie is weergegeven in tabel IV.8.

Achttien van de 85 patiënten (21%) werd na de primaire behandeling tenminste 24 maanden lokaal tumorvrij (geen lokaal residu of lokaal recidief); van de

33 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris bleven 9 patiënten tenminste 24 maanden lokaal tumorvrij (27%) en van de 25 patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis bleven 7 patiënten tenminste 24 maanden lokaal tumorvrij (28%).

Exenteratio orbitae, als onderdeel van de primaire behandeling, werd 4 maal verricht wegens tumorgroei met uitgebreide destructie van de periorbita.

Histologie	2 jaar tumorvrij		5 jaar tumorvrij	
	M	E	M	E
plaveiselcel carcinoom	6/33	2/8	4/33	-/8
ongedifferentieerd carcinoom	3/10	5/7	1/10	1/7
adenocarcinoom	1/2	7/25	-/2	3/25
	10/45 (22%)	14/40 (35%)	5/45 (11%)	4/40 10%)
Totaal	24/85 (28%)		9/85 (11%)	

Tabel IV. 8. Patiënten minimaal 2 jaar en maximaal 5 jaar tumorvrij na de primaire behandeling, per localisatie en per histologie.
(curatieve groep; 1960-1976)

n/n = aantal pat./totaal

M = sinus maxillaris

E = sinus ethmoidalis

IV.4.3. Lokaal tumorresidu.

Bij 25 van de 85 patiënten (29%), 19 mannen en 6 vrouwen, was aan het einde van de behandeling macroscopisch of microscopisch tumor aanwezig (tabel IV.9.). Het locale residu was 15 maal (1 maal T2, 7 maal T3, 7 maal T4) gelocaliseerd in de sinus maxillaris en 10 maal in de sinus ethmoidalis. Van de 25 patiënten met een lokaal residu zijn 14 patiënten hiervoor behandeld. Van deze 14 patiënten is 1 patiënt (plaveiselcelcarcinoom sinus maxillaris) 13 jaar zonder teken van tumor in leven. De overige 13 patiënten zijn overleden ten gevolge van de tumor: 2 patiënten in het eerste jaar, 4 patiënten in het tweede jaar, 5 patiënten in het derde jaar, 1 patiënt in het zevende jaar en 1 patiënt in het negende jaar.

Van de 11 niet behandelde patiënten overleden 8 patiënten binnen 1 jaar, 2 patiënten in het 3e jaar en 1 patiënt overleed met locale tumorgroei in het 3e jaar aan een intercurrente ziekte. De 2-, 5- en 10-jaarsoverleving van de 25 patiënten met een lokaal tumorresidu is respectievelijk 44%, 12% en 4%; voor de 14 patiënten die zijn behandeld is dit 57%, 21% en 7% (tabel IV.10.).

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	6/21 10/33 (30 %)	4/12	2/6 2/8 (25 %)	-/2
ongedifferentieerd carcinoom	3/8 4/10 (40 %)	1/2	-/3 1/7 (14 %)	1/4
adenocarcinoom	1/2 1/2 (50 %)	-	7/25 7/25 (28 %)	-
	10/31 15/45 (33 %)	5/14	9/34 10/40 (25 %)	1/6
Totaal	25/85 (29 %)			

Tabel IV. 9. Locaal tumorresidu per localisatie, histologie en geslacht (curatieve groep; 1960 - 1976)
n/n = aantal patiënten met lokaal residu/totaal

	2 jaar	5 jaar	10 jaar
totaal (n = 25)	44 %	12 %	4 %
behandeld (n = 14)	57 %	21 %	7 %

Tabel IV. 10. Overleving van patiënten met een lokaal tumorresidu (curatieve groep; 1960 - 1976)

IV.4.4. Locaal tumorrecidief.

Bij 42 van 85 patiënten (49%), 33 mannen en 9 vrouwen, werd na een ogen-schijnlijke genezing een lokaal tumorrecidief geconstateerd. In deze groep zijn niet opgenomen de patiënten bij wie na de behandeling van een tumorresidu een lokaal tumorrecidief ontstond. Het recidief was 16 maal gelocaliseerd in de sinus maxillaris (8 maal T3, 8 maal T4) en 26 maal in de sinus ethmoidalis (tabel IV.11).

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	9/21 14/33 (42 %)	5/12	4/6 5/8 (63 %)	1/2
ongedifferentieerd carcinoom	2/8 2/10 (20 %)	-/2	3/3 6/7 (86 %)	3/4
adenocarcinoom	-/2 -/2	-	15/25 15/25 (60 %)	-
	11/31 16/45 (36 %)	5/14	22/34 26/40 (65 %)	4/6
Totaal	42/85 (49 %)			

Tabel IV. 11. Locaal tumorrecidief per localisatie primaire tumor, histologie en geslacht (curatieve groep; 1960 - 1976)

n/n = aantal patiënten met lokaal tumorrecidief/totaal

Histologie	sinus maxillaris	sinus ethmoidalis
plaveiselcel carcinoom	10 mnd (14)	18 mnd (5)
ongedifferentieerd carcinoom	23 mnd (2)	41 mnd (6)
adenocarcinoom	-	32 mnd (15)

Tabel IV. 12. Gemiddelde tijd tussen begin behandeling en optreden van lokaal recidief per localisatie primaire tumor en histologie (curatieve groep; 1960 - 1976)

(n) = totaal aantal patiënten met lokaal tumorrecidief

Het locale tumorrecidief ontstond na gemiddeld 22 maanden, variërend van 3 tot 180 maanden. De gemiddelde tijden van optreden van het locale recidief per localisatie en per histologie zijn weergegeven in tabel IV.12.

Van de locale recidieven van het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris waren 93% manifest binnen 18 maanden. Recidieven van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis waren in 60% van de gevallen manifest binnen 18 maanden en in 80% van de gevallen binnen 3 jaar.

In de groep van patiënten met een lokaal recidief werden 37 van de 42 patiënten hiervoor behandeld. Bij 5 patiënten werd afgezien van verdere behandeling. De behandeling bestond 9 maal uit chirurgie, 8 maal uit radiotherapie, 5 maal uit chemotherapie, 4 maal uit een combinatie van chirurgie en radiotherapie, 2 maal uit een combinatie van chirurgie en chemotherapie, 1 maal uit een combinatie van chemotherapie en radiotherapie en 8 maal uit chirurgie, waarna lokale applicatie van 5-fluorouracil creme en frequent verwijderen van necrotisch weefsel analoog aan de behandeling volgens Sato (zie hoofdstuk V). Wegens tumorrecidief werd 4 maal een exenteratio orbitae als onderdeel van de chirurgische behandeling uitgevoerd.

Van de 37 patiënten die werden behandeld leefden 12 patiënten 5 jaar of langer; 6 van hen bleven vrij van tumor. De 19 andere patiënten overleden binnen 2 jaar na het optreden van het recidief, 18 van hen ten gevolge van tumorgroei en 1 patiënt, tumorvrij, aan een intercurrente ziekte. Van de 5 patiënten die niet werden behandeld, overleden 4 patiënten binnen 1 jaar en 1 patiënt 2 jaar na het optreden van het recidief ten gevolge van tumorgroei.

Van de 15 patiënten met een recidief van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis werden 6 patiënten hiervoor behandeld volgens de methode van Sato, 6 andere patiënten op een andere manier en 3 patiënten werden niet meer behandeld. De gemiddelde overlevingsduur na het optreden van het recidief was voor de groep patiënten die volgens Sato werden behandeld 78 maanden (variërend van 20 tot 133 maanden); 3 patiënten in deze groep zijn nog in leven. Van de groep patiënten die op een andere manier werd behandeld was de gemiddelde overlevingsduur na het optreden van het recidief 48 maanden (variërend van 12 tot 104 maanden); deze patiënten zijn alle overleden.

	2 jaar	5 jaar	10 jaar
totaal (n = 42)	52 %	31 %	26 %
plaveiselcel carcinoom sinus maxillaris	29 %	21 %	21 %
adenocarcinoom sinus ethmoidalis	53 %	47 %	25 %

Tabel IV. 13. Overleving na optreden van lokaal tumorrecidief (curatieve groep; 1960 - 1976)

De 2-, 5- en 10-jaarsoverleving van patiënten met een lokaal tumorrecidief, ná het optreden van dit recidief, was respectievelijk 52%, 31% en 26%; voor patiënten met een recidief van het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris was dit respectievelijk 29%, 21% en 21%, voor patiënten met een recidief van het adeno-carcinoom van de sinus ethmoidalis respectievelijk 53%, 47% en 25% (tabel IV.13).

IV.4.5. Regionale metastasen.

Primaire halskliermetastasen.

Bij 8 van 85 patiënten (9%), 7 mannen en 1 vrouw, werden bij het eerste bezoek halskliermetastasen (klieren suspect of cytologisch bevestigd) gevonden (tabel IV.14). De behandeling bestond 5 maal uit radiotherapie en 3 maal uit een combinatie van chemotherapie en radiotherapie. Zeven van de 8 patiënten (3 pt. met plaveiselcelcarcinoom en 2 pt. met ongedifferentieerd carcinoom van de sinus maxillaris, 1 pt. met ongedifferentieerd carcinoom en 1 pt. met adeno-carcinoom van de sinus ethmoidalis) overleden binnen 18 maanden; 1 patiënt met een ongedifferentieerd carcinoom van de sinus ethmoidalis overleed ten gevolge van een lokaal tumorrecidief na 6 jaar.

Histologie	sinus maxillaris	sinus ethmoidalis
plaveiselcel carcinoom	3	—
ongedifferentieerd carcinoom	2	2
adenocarcinoom	—	1
Totaal	5	3

Tabel IV. 14. Primaire regionale metastasen per localisatie
primaire tumor en histologie
(curatieve groep; 1960 - 1976)

Secundaire halskliermetastasen.

Bij 20 van 85 patiënten (24%), 15 mannen en 5 vrouwen, werd na de primaire behandeling een halskliermetastase gediagnostiseerd. Negen maal was de primaire tumor gelocaliseerd in de sinus maxillaris (5 maal T3, 4 maal T4) en 11 maal in de sinus ethmoidalis. De verdeling van de secundaire halsklier-

metastasen is per localisatie van de primaire tumor, per histologie en per geslacht weergegeven in tabel IV.15. Van deze 20 patiënten hadden 3 patiënten (15%) uitsluitend een halskliermetastase, 12 patiënten (60%) tevens een lokaal recidief, 2 patiënten (10%) tevens een metastase op afstand en 3 patiënten (15%) tevens zowel lokaal als op afstand tumorgroei. De gemiddelde tijd van het optreden van halskliermetastasen per localisatie van de primaire tumor en per histologie is weergegeven in tabel IV.16.

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	4/21 6/33 (18 %)	2/12	1/6 1/8 (13 %)	-/2 (13 %)
ongedifferentieerd carcinoom	2/8 3/10 (30 %)	1/2	2/3 4/7 (57 %)	2/4 (57 %)
adenocarcinoom	-/2 -/2	-	6/25 6/25 (24 %)	-
	6/31 9/45 (20 %)	3/14	9/34 11/40 (28 %)	2/6
Totaal	20/85 (24 %)			

Tabel IV. 15. Secundaire regionale metastasen per localisatie primaire tumor, histologie en geslacht (curatieve groep; 1960 - 1976)

n/n = aantal patiënten met regionale metastase/totaal

De behandeling van de regionale metastasen, vaak gecombineerd met die van het lokale recidief, bestond uit radiotherapie (10 maal), chemotherapie (3 maal), een combinatie van chemotherapie en radiotherapie (2 maal) of een combinatie van radiotherapie en chirurgie (1 maal). De reden waarom slechts 1 maal een halsklierdissectie werd verricht is niet meer te achterhalen. Zes patiënten werden niet meer behandeld. Veertien patiënten (70%) overleden ten gevolge van tumorgroei binnen 1 jaar, 3 patiënten binnen 2 jaar en 3 patiënten binnen 3 jaar na het manifest worden van de halskliermetastase. De 3 patiënten zonder aantoonbare tumor lokaal of op afstand, overleden na resp. 8, 13 en 31 maanden. De 2- en 5-jaarsoverleving ná het optreden van de halskliermetastase was 15% en 0% (tabel IV. 17).

Histologie	sinus maxillaris	sinus ethmoidalis
plaveiselcel carcinoom	11 mnd (6)	49 mnd (1)
ongedifferentieerd carcinoom	27 mnd (3)	37 mnd (4)
adenocarcinoom	–	20 mnd (6)

Tabel IV. 16. Gemiddelde tijd tussen begin behandeling en optreden van regionale metastasen per localisatie primaire tumor en histologie (curatieve groep; 1960 - 1976)

(n) = totaal aantal patiënten met regionale metastasen

	2 jaar	5 jaar
20 pt	15 %	0 %

Tabel IV. 17. Overleving na optreden van regionale metastasen (curatieve groep; 1960 - 1976)

IV.4.6. Metastasen op afstand.

Bij 26 van de 85 patiënten (31%), 20 mannen en 6 vrouwen, ontwikkelde zich in de loop van de ziekte een metastase op afstand. Tien maal was de primaire tumor gelocaliseerd in de sinus maxillaris (1 maal T2, 5 maal T3, 4 maal T4) en 16 maal in de sinus ethmoidalis. De verdeling van de metastasen per localisatie van de primaire tumor, per histologie en per geslacht zijn weergegeven in tabel IV.18. Bij 19 patiënten bestond tevens een lokaal recidief en/of een regionale metastase; bij 7 patiënten kon dat niet worden aangetoond.

De metastasen op afstand waren gelocaliseerd in de hersenen (12 maal), huid (5 maal), longen (5 maal), skelet (1 maal), lever (1 maal) en blaas (1 maal). Bij de 12 patiënten met hersenmetastasen was de primaire tumor 8 maal in de sinus maxillaris gelocaliseerd en 4 maal in de sinus ethmoidalis. De gemiddelde tijd tussen de primaire behandeling en het optreden van metastasen op afstand per localisatie van de primaire tumor en per histologie is weergegeven in tabel IV.19.

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	7/21 8/33 (24 %)	1/12	1/6 2/8 (25 %)	1/2
ongedifferentieerd carcinoom	1/8 2/10 (20 %)	1/2	2/3 5/7 (71 %)	3/4
adenocarcinoom	-/2 -/2	-	9/25 9/25 (36 %)	-
	8/31 10/45 (22 %)	2/14	12/34 16/40 (40 %)	4/6
Totaal	26/85 (31 %)			

Tabel IV. 18. Metastasen op afstand per localisatie primaire tumor, histologie en geslacht (curatieve groep; 1960 - 1976)

n/n = aantal patiënten met metastasen op afstand/
totaal

Histologie	sinus maxillaris	sinus ethmoidalis
plaveiselcel carcinoom	13 mnd (8)	15 mnd (2)
ongedifferentieerd carcinoom	10 mnd (2)	58 mnd (5)
adenocarcinoom	-	19 mnd (9)

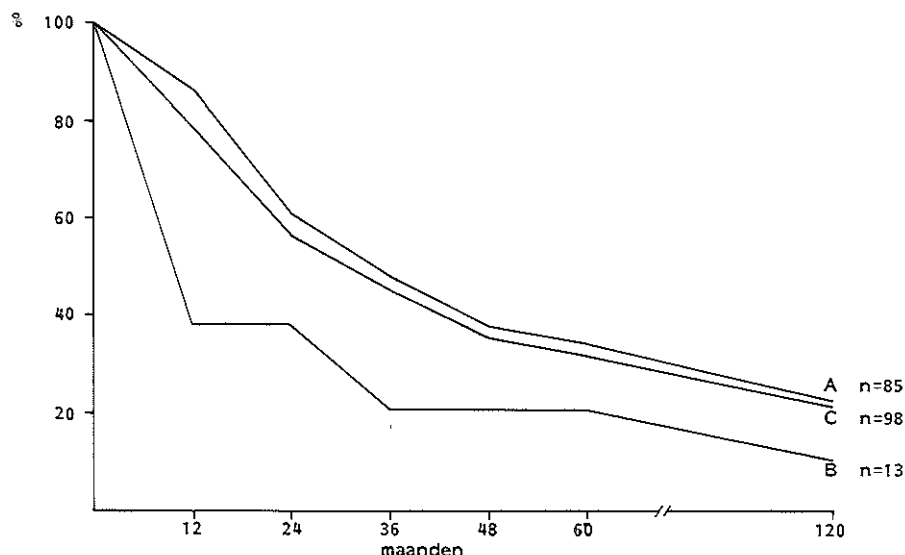
Tabel IV. 19. Gemiddelde tijd tussen begin behandeling en optreden van metastasen op afstand per localisatie primaire tumor en histologie (curatieve groep; 1960 - 1976)

(n) = totaal aantal patiënten met metastasen op afstand

Van de 26 patiënten met metastasen op afstand werden 16 patiënten niet meer behandeld. Deze patiënten overleden gemiddeld 3 maanden na het manifest worden van de metastase. De andere 10 patiënten werden behandeld met chemotherapie (5), radiotherapie (4) of een combinatie van chirurgie en radiotherapie (1). De behandelde patiënten overleden gemiddeld 8 maanden na het manifest worden van de metastase.

	2 jaar	5 jaar	10 jaar
curatieve behandeling (n = 85)	61 %	35 %	23 %
palliatieve behandeling (n = 13)	38 %	21 %	11 %
totale groep (n = 98)	56 %	32 %	22 %

Tabel IV. 20. 2-, 5-en 10-jaarsoverleving van patiënten in curatieve, palliatieve en totale groep (1960 - 1976)



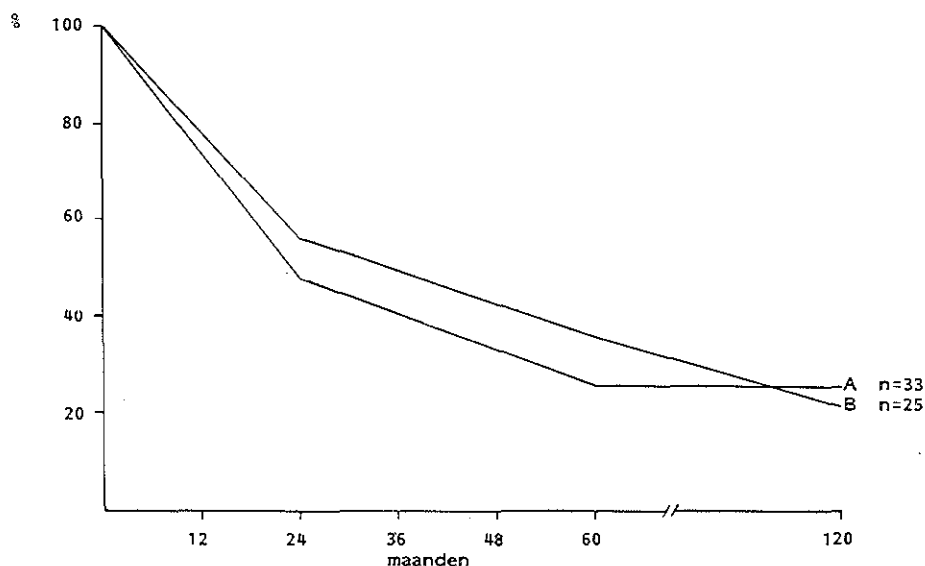
Figuur IV. 2. Overlevingscurve van patiënten in curatieve groep (A), palliatieve groep (B) en totale groep (C). (1960-1976)

IV.4.7. Overleving.

De 2-, 5- en 10-jaarsoverleving van de totale groep (n=98), van de in opzet curatief behandelde groep (n=85) en van de palliatief behandelde groep (n=13), is weergegeven in tabel IV.20 en in figuur IV.2.

Histologie	sinus maxillaris			sinus ethmoidalis		
	2 jaar	5 jaar	10 jaar	2 jaar	5 jaar	10 jaar
plaveiselcel carcinoom	48 %	26 %	26 %	-	-	-
adenocarcinoom	-	-	-	56 %	36 %	22 %

Tabel IV. 21. Overleving van patiënten met plaveiselcelcarcinoom sinus maxillaris en adenocarcinoom sinus ethmoidalis (curatieve groep; 1960 - 1976)

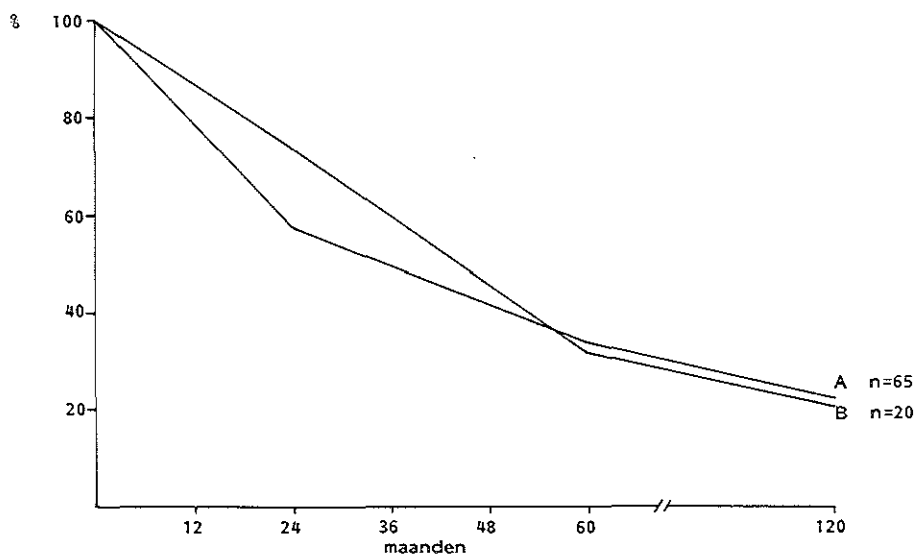


Figuur IV. 3. Overleving patiënten met plaveiselcelcarcinoom sinus maxillaris (A) en adenocarcinoom sinus ethmoidalis (B) (Curatieve groep; 1960-1976)

De 2-, 5- en 10 jaarsoverleving werd tevens berekend voor de curatief behandelde patiënten met een plaveiselcelcarinoom van de sinus maxillaris (n=33) en met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis (n=25). Voor patiënten met een plaveiselcelcarinoom van de sinus maxillaris is de 2-, 5- en 10-jaarsoverleving respectievelijk 48%, 26% en 26%; voor patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis is dit respectievelijk 56%, 36% en 22% (tabel IV.21 en figuur IV.3).

	2 jaar	5 jaar	10 jaar
Mannen (n = 65)	58 %	34 %	23 %
Vrouwen (n = 20)	74 %	32 %	21 %

Tabel IV. 22. Overleving van mannen en vrouwen
(curatieve groep; 1960-1976)



Figuur IV. 4. Overleving van mannen (A) en vrouwen (B).
(Curatieve groep; 1960-1976)

De 2-, 5- en 10 jaarsoverleving van de curatief behandelde groep mannen (n=65) is respectievelijk 58%, 34% en 23%; van de curatief behandelde groep vrouwen (n=20) is dit respectievelijk 74%, 32% en 21% (tabel IV.22 en figuur IV.4).

IV. 4.8. Complicaties.

Bij 2 patiënten ontstond necrose van de huid na een volledige dosis bestraling. Twee patiënten kregen na radiotherapie een ulcus van de cornea waarvoor het noodzakelijk was enucleatie van het oog te verrichten. Negen patiënten (11%) toonden enkele jaren na radiotherapie een ernstige eenzijdige visusdaling die bij 3 patiënten leidde tot totale blindheid van het bestraalde oog.

necrose huid/bot	2
ulcus corneae	2
visus daling	
N II	6
cataract	3
beenmerg depressie	5

Tabel IV. 23. Complicaties tengevolge van de behandeling
(curatieve groep; 1960 - 1976)

Driemaal berustte de visusdaling op cataract. In de overige gevallen werden oorzaken als tumorgroei, hersenbloeding of herseninfarct met redelijke zekerheid klinisch uitgesloten.

De complicaties van chemotherapie waren alle van voorbijgaande aard en herstel trad op na het stoppen van het toedienen van de cytostatica.

De complicaties zijn weergegeven in tabel IV.23.

IV. 5. Commentaar.

Persisterende tumor aan het einde van de behandeling hield een sombere prognose in. Meer dan de helft van deze patiënten overleed binnen 2 jaar. Dit is begrijpelijk omdat veel patiënten niet meer werden behandeld voor het locale residu. Behandeling van het locale residu leverde voor enkele patiënten weliswaar een verlenging van het leven op, doch slechts één patiënt uit deze groep werd en bleef vrij van tumor. Bij patiënten met een tumor in de sinus maxillaris wordt vaker een tumorresidu aangetroffen bij T4-tumoren (44%) dan bij T3-tumoren (27%). De locale tumoruitbreiding lijkt dan ook van invloed, na in opzet curatieve behandeling, op het al of niet aanwezig zijn van een lokaal tumorresidu.

De overlevingskans na behandeling van een lokaal tumorrecidief blijkt gunstiger dan van een tumorresidu. Meer dan de helft van de patiënten met een lokaal recidief leefde langer dan 2 jaar en een kwart van de patiënten langer dan 10 jaar. Deze gunstige prognose wordt voor een groot deel veroorzaakt door de overleving van patiënten met een lokaal recidief van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis. De recidieven in deze groep traden laat op en leidden vaak pas na vele jaren tot de dood.

Opvallend is dat ook recidieven van het ongedifferentieerde carcinoom van de sinus ethmoidalis pas laat optraden. Een verklaring voor dit feit is als gevolg van het geringe aantal patiënten en de retrospectieve aard van de studie niet goed mogelijk. Misschien speelt de stralengevoeligheid van het ongedifferentieerde carcinoom een rol, zodat na bestraling de tumorgroei voor lange tijd is geremd. Interessant is de bevinding dat patiënten met een recidief van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis, die hiervoor volgens de methode van Sato zijn behandeld, een betere overlevingskans hadden dan de patiënten die op een andere manier zijn behandeld. Bij alle volgens Sato behandelde recidiefpatiënten was het mogelijk het leven te verlengen, bij meer dan de helft zelfs met vele jaren, zonder ernstige mutilatie. Opnieuw optredende recidieven konden telkens weer worden behandeld. De trage groeisnelheid van het adenocarcinoom, de intensieve locale behandeling en misschien het benutten van het immuunsysteem (zie hoofdstuk VII.) zijn mogelijke factoren die tot een langere overleving hebben bijgedragen.

De kans op een lokaal recidief van het sinus maxillaris carcinoom lijkt groter bij patiënten met een T4-tumor (50%) dan bij patiënten met een T3-tumor (31%). De bevindingen suggereren, dat ook bij het optreden van het locale recidief de locale tumoruitbreiding een rol speelt.

Voor patiënten met een halskliermetastase bij het eerste bezoek blijkt de prognose zeer somber. Slechts één patiënt leefde langer dan anderhalf jaar. Secundair optredende halskliermetastasen gingen in een hoog percentage van de gevallen (85%) gepaard met een lokaal recidief en/of metastasen op afstand. Het is dan ook niet verwonderlijk, dat de behandeling van deze patiënten niet succesvol was.

Bij patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris is de relatie tussen locale tumoruitbreiding en het optreden van secundaire halskliermetastasen en/of metastasen op afstand minder duidelijk dan de relatie tot het locale residu en het locale recidief; evenwel de kans op een metastase lijkt voor patiënten met een T4-tumor (25%) wat groter dan voor patiënten met een T3-tumor (19%).

Het ongedifferentieerde carcinoom lijkt vaker te metastaseren naar de hals (41%) dan het plaveiselcelcarcinoom (17%) of het adenocarcinoom (22%). Dit geldt ook voor metastasen op afstand (41% vs 24%). Een verantwoorde uitspraak over deze bevindingen is wegens het kleine aantal patiënten echter niet mogelijk.

De belangrijkste oorzaak voor het falen van de behandeling is de locale tumorgroei, hetzij persistierend na de behandeling, hetzij later optredend. Slechts een kleine minderheid van de patiënten (12%) overleed ten gevolge van uitsluitend

een metastase in de hals of op afstand. De overlevingstabellen laten zien, dat de 5-jaarsoverleving van patiënten die met curatieve opzet zijn behandeld, 35% bedraagt. Dit percentage is in overeenstemming met de in de literatuur voorkomende overlevingspercentages in vergelijkbare perioden (zie hoofdstuk III.).

De resultaten van behandeling van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis zijn in deze periode niet opvallend beter dan die van het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris.

Een duidelijk verschil in prognose tussen mannen en vrouwen kan niet worden aangetoond.

Problemen met het oog na radiotherapie zijn niet altijd te vermijden. Waar botaantasting van de orbita bestaat zal het bestralingsveld ruimer moeten worden gekozen, met als consequentie een groter risico de retina of de nervus opticus te beschadigen. Als dit niet wordt gedaan bestaat mogelijk een grotere kans op een lokaal recidief.

IV.6. Conclusies.

- de wijze van behandelen is in de periode 1960 – 1976 zeer wisselend geweest.
- lokaal tumorresidu en lokaal tumorrecidief waren de belangrijkste oorzaken voor het falen van de behandeling.
- behandeling van het locale tumorrecidief volgens de methode van Sato lijkt te leiden tot een langere overlevingsduur dan behandeling volgens andere methoden.
- de prognose van patiënten met secundair optredende halskliermetastasen was slecht, ook indien geen locale tumorgroei of metastase op afstand bestond.
- de resultaten zijn in overeenstemming met de elders bereikte resultaten in deze periode.
- de resultaten voor het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris lijken weinig te verschillen van die voor het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis.

Hoofdstuk V.

BEHANDELING VAN NEUSBIJHOLTENCARCINOMEN IN ROTTERDAM 1976 – 1984

V.1. Inleiding.

Ontevreden met de behandelingsresultaten tot dan toe en gesteund door de resultaten van Sato en door de resultaten die wij bereikten bij patiënten met een tumorrecidief, werd in 1975 besloten per 1 januari 1976 een prospectieve studie te starten over de behandeling van neusbijholtencarcinomen volgens de methode van Sato. Deze behandeling is schematisch weergegeven in figuur V.1. Een gedetailleerde bespreking volgt later in dit hoofdstuk.

Primaire behandeling

2 X 2 Gy preop. bestraling	} tumor residu tumor recidief metastasen	chirurgie
chirurgie		aanvullende bestraling
5 X 2 Gy postop. bestraling		locale chemotherapie
locale chemotherapie		evt. systemische chemo- therapie
frequente necrotomie		

Figuur V. 1. Schema behandeling volgens Sato

Evenwel niet alle patiënten met een neusbijholtencarcinoom werden na 1 januari 1976 behandeld volgens de methode van Sato. Een aantal patiënten is, vooral in de eerste jaren van het onderzoek, niet volgens deze methode behandeld. Gebrek aan vertrouwen in de nieuwe methode en een nog niet gewend zijn aan de nieuwe behandeling zijn hiervoor verantwoordelijk. Daarnaast werd een aantal patiënten van elders naar ons verwezen, na een diagnostische chirurgische exploratie via de voorwand van de sinus maxillaris. In deze gevallen was reeds geruime tijd, meer dan vier weken, verstreken tussen de operatie en de verwijzing. Dit oponthoud had aanleiding gegeven tot uitgebreide tumorgroei in de wang. Bij deze patiënten kan niet worden gesproken over een protocollaire behandeling, ook al werden zij behandeld volgens het standaard schema. Tenslotte werden enkele patiënten met zeer uitgebreide intracraniele groei en/of slechte algemene conditie, palliatief behandeld. De minimale controle periode werd op 24 maanden gesteld. Dit lijkt een voldoende lange controle periode omdat, met uitzondering van de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis, het overgrote deel van de locale recidieven en van de metastasen in de hals en op afstand binnen deze periode optreedt.

Om een indruk te krijgen van de waarde van de behandeling volgens Sato, is gekozen voor een verdeling van de patiënten in twee groepen.

In de groep "Sato", zijn de patiënten samengebracht die de, in de periode na 1976 als de beste beschouwde curatieve behandeling, namelijk de protocolaire behandeling volgens Sato, hebben gehad. In de andere groep, "niet Sato", zijn de patiënten samengebracht die om een of andere reden niet deze behandeling hebben gehad (anders, "elders" of palliatief behandeld; zie boven). Op deze manier ontstaan in de beide behandelingsperioden min of meer gelijkwaardige groepen, ook al is de samenstelling ervan niet hetzelfde. De nadruk zal in dit hoofdstuk liggen op de resultaten behaald met de behandeling volgens Sato. Bij de overleving zullen echter ook de resultaten van de "niet Sato" groep en van de totale groep patiënten worden beschouwd.

Zoals in hoofdstuk IV, worden ook in dit hoofdstuk veel meer resultaten gepresenteerd dan in de statistische analyse worden gebruikt. Het locale residu, locale recidief, regionale metastasen en metastasen op afstand worden uitvoerig besproken. Deze gegevens zijn van belang om een indruk te krijgen van de waarde van de behandeling en een groffe vergelijking met de resultaten behaald in de periode vóór 1976, mogelijk te maken.

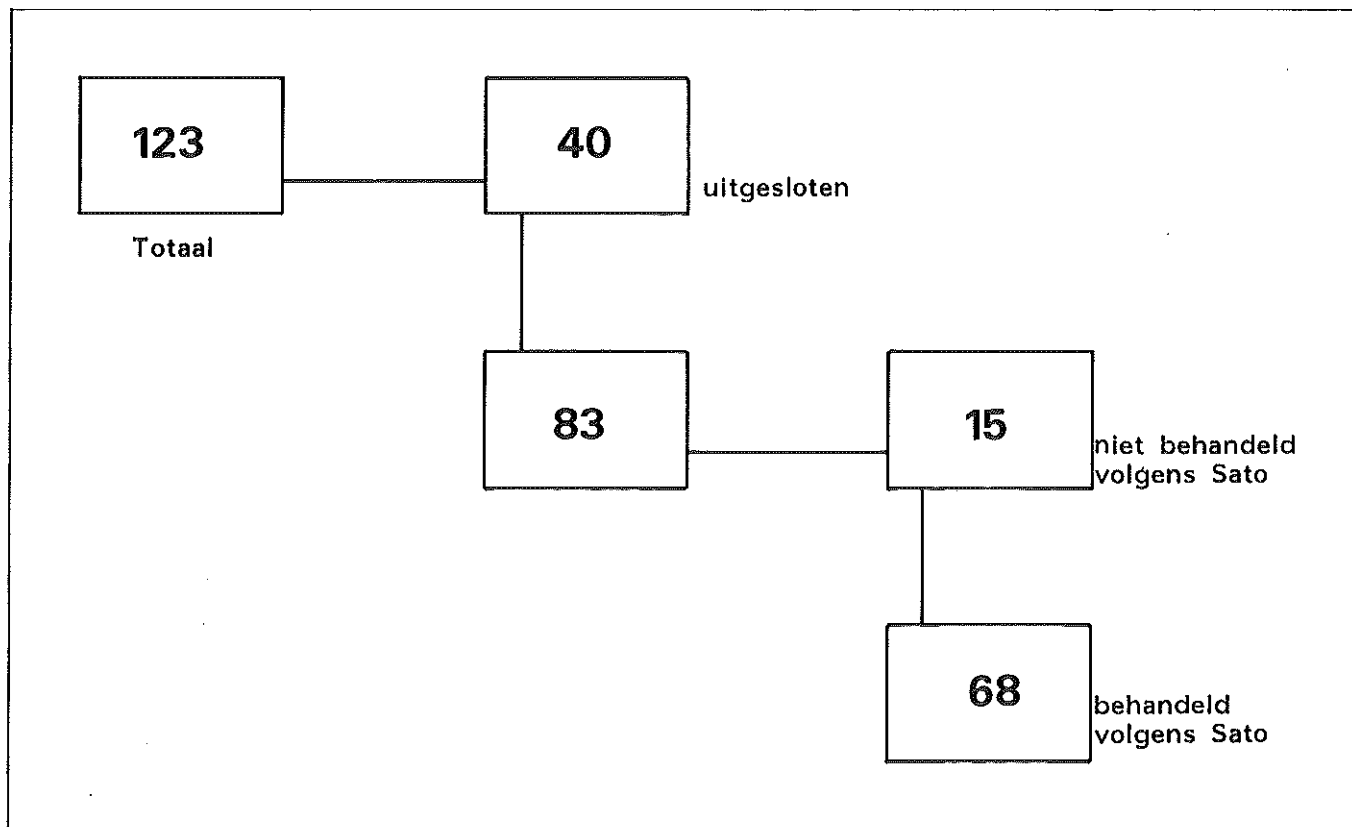
De actuariële overleving van de verschillende groepen is berekend volgens de methode van Kaplan en Meier, waarbij is gecorrigeerd voor overlijden ten gevolge van intercurrente ziekte.

V.2. Patiënten

Van januari 1976 tot januari 1984 werden in AZR-D en RRTI/DDHK 123 patiënten gezien met een maligne tumor van de neusbijholten (fig. V.2). Hiervan werden

Andere histologie	28
Eerdere behandeling hoofd- halstumor	1
Metastase op afstand	3
Weigeren behandeling	3
Synchroon 2 ^e primaire tumor	3
Localisatie sinus frontalis	2
Totaal	40

Tabel V. 1. Patiënten die niet in aanmerking komen voor het onderzoek (1976 - 1984)



Figuur V. 2. Patiënten met maligne tumor neusbijholten, 1976-1984.
Verklaring in de tekst.

40 patiënten uitgesloten (voor criteria zie hoofdstuk I.) wegens:

- een histologische diagnose anders dan plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom of adenocarcinoom (28 pt.),
- eerdere behandeling van een maligne tumor in het hoofd-halsgebied (1 pt.),
- metastasen op afstand bij het eerste onderzoek (3 pt.),
- primaire tumorlocalisatie in de sinus frontalis of sinus sfenoidalis (2 pt.),
- gelijktijdig aanwezig zijn van een 2e primaire tumor (3 pt.),
- weigeren van behandeling (3 pt.) (Tabel V.1).

Van de overige 83 patiënten met een histologisch bevestigde diagnose plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom of adenocarcinoom, werden 15 patiënten niet volgens de methode van Sato behandeld (6 pt. anders, 6 pt. "elders" en 3 pt. palliatief). Deze 15 patiënten zijn samengebracht in de groep "niet Sato". De overige 68 patiënten vormen de "Sato" groep.

V.2.1. Totale patiëntengroep.

Deze groep van 83 patiënten bestaat uit 59 mannen en 24 vrouwen. De gemiddelde leeftijd van zowel mannen als vrouwen is 62 jaar, variërend van 32 tot 83 jaar.

In de jaren 1976 en 1977 werd voor de röntgendiagnostiek gebruik gemaakt van het planigram van de neusbijholten. Van 1978 tot 1983 werden planigrafie en computertomografie (CT) naast elkaar gebruikt. Vanaf 1983 wordt alleen CT gebruikt.

	NO	N1	N2	N3
T1	-	-	-	-
T2	-	-	-	-
T3	12	-	1	-
T4	22	4	-	-

Tabel V. 2. Verdeling carcinomen sinus maxillaris volgens AJC-classificatie (totale groep; 1976 - 1984)

Bij 39 patiënten lijkt de tumor te zijn ontstaan in de sinus maxillaris. Deze carcinomen worden ingedeeld volgens de TNM-classificatie van de AJC (1980). In tabel V.2. is deze verdeling weergegeven. Bij 44 patiënten lijkt de tumor te zijn ontstaan in de sinus ethmoidalis. Voor deze localisatie bestaat geen algemeen geaccepteerde TNM-classificatie. In één geval (2%) was de tumor beperkt tot de sinus ethmoidalis. In de overige 43 gevallen (98%) was botdestructie en uitbreiding in de omgevende structuren waarneembaar (tabel V.3.).

sinus maxillaris	20
fossa nasalis	35
contralaterale sinus ethmoidalis	4
orbita	10
sinus sfenoidalis	15
schedelbasis	7
fossa pterygopalatina	2
nasopharynx	6
halsklieren	-

Tabel V. 3. Uitbreiding carcinomen sinus ethmoidalis
(totale groep; 1976 - 1984)

De histologische verdeling van de carcinomen van de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis is per geslacht weergegeven in tabel V.4.

In de groep mannen met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis blijken 23 patiënten (85%) houtbewerkers te zijn of te zijn geweest. Bij de 4 andere mannen (onderwijzer, bankemploye, technisch tekenaar, vertegenwoordiger) kan geen langdurige expositie aan houtstof worden gevonden. Een dergelijk expositie wordt evenmin gevonden bij de 3 vrouwen met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis.

De minimale controle duur van de 83 bestudeerde patiënten is 24 maanden.

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	20	10	4	3
ongedifferentieerd carcinoom	3	2	2	5
adenocarcinoom	3	1	27	3
	26	13	33	11
Totaal	39		44	

Tabel V. 4. Histologische verdeling carcinomen neusbijholten per
localisatie en geslacht (totale groep; 1976 - 1984)

V.2.2. Patiënten behandeld volgens de methode van Sato (Sato-groep).

Deze groep van 68 patiënten bestaat uit 48 mannen en 20 vrouwen.

De gemiddelde leeftijd is 63 jaar. Voor mannen is de gemiddelde leeftijd 63 jaar en voor vrouwen 61 jaar.

Bij 29 patiënten lijkt de tumor uit te gaan van de sinus maxillaris. Deze tumoren zijn geclassificeerd volgens de TNM-indeling van de AJC: 10 maal T3N0, 1 maal T3N2, 16 maal T4N0, 2 maal T4N1 (tabel V.5.).

Bij 39 patiënten lijkt de tumor te zijn ontstaan in de sinus ethmoidalis. De uitbreiding van de carcinomen in deze localisatie is weergegeven in tabel V.6. Met uitzondering van 1 patiënt, bestond in alle gevallen uitbreiding van de tumor buiten de sinus ethmoidalis. In tabel V.7. is de histologische verdeling van de tumoren per localisatie en per geslacht weergegeven.

	N0	N1	N2	N3
T1	-	-	-	-
T2	-	-	-	-
T3	10	-	1	-
T4	16	2	-	-

Tabel V. 5. Verdeling carcinomen sinus maxillaris volgens AJC-classificatie (Sato groep; 1976 - 1984)

sinus maxillaris	20
fossa nasalis	34
contralaterale sinus ethmoidalis	3
orbita	8
sinus sfenoidalis	14
schedelbasis	4
fossa pterygopalatina	2
nasopharynx	6
halsklieren	-

Tabel V. 6. Uitbreiding carcinomen sinus ethmoidalis (Sato groep; 1976 - 1984)

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	12	9	4	3
ongedifferentieerd carcinoom	3	1	2	3
adenocarcinoom	3	1	24	3
Totaal	18	11	30	9
	29		39	

Tabel V. 7. Histologische verdeling neusbijholtencarcinomen per localisatie en geslacht (Sato groep; 1976 - 1984)

Van de 24 mannen met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis wordt bij 21 (88%) een expositie aan houtstof gevonden in de voorgeschiedenis. Viervan de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis zijn van het laag-maligne en 23 van het hoog-maligne type (zie hoofdstuk III.8.).

De differentiatiegraad van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis is:

- goed gedifferentieerd (3 pt.)
- matig gedifferentieerd (15 pt.)
- weinig tot matig gedifferentieerd (9 pt.)

Omdat bij de behandeling volgens Sato alle patiënten in het begin van de behandeling een chirurgische exploratie ondergaan, is het mogelijk de klinisch en röntgenologisch vastgestelde tumoruitbreiding te vergelijken met de uitbreiding die tijdens de operatie wordt gevonden en door middel van histologisch onderzoek wordt bevestigd.

Van de 22 patiënten met tumoruitbreiding in de sinus sfenoidalis op het planigram op CT, bleek dit negenmaal te berusten op retentie van slijm (sinus ethmoidalis, 6 pt.; sinus maxillaris, 3 pt.). Van de andere röntgenologisch gevonden afwijkingen bleken tweemaal de orbita, eenmaal de processus pterygoideus en eenmaal de ethmoidcellen niet te zijn aangetast. Anderzijds werden bij een aantal patiënten niet alle tijdens de operatie gevonden tumoruitbreidingen vóór de behandeling vastgesteld:

- fossa infratemporalis (1 pt., planigram),
- nasopharynx (1 pt., CT),
- lamina cribrosa (3 pt. CT),
- sinus sfenoidalis (1 pt. CT) en
- middelste schedelgroeve (1 pt. CT).

Op grond van de chirurgisch gevonden en histologisch bevestigde uitbreiding zou de T-classificatie van twee patiënten veranderen van T4 naar T3, gezien de afwezigheid van aantasting van de sinus sfenoidalis.

V.3. Behandeling volgens Sato.

V.3.1. Locale tumor.

De behandeling van de locale tumor begint met preoperatieve radiotherapie, 4 Gy TD toegediend in dagelijkse fracties van 2 Gy (80%isodosislijn, 4 MV lineaire versneller). Op de 3e dag vindt operatie plaats. De neusbijholten worden benaderd via de voorwand van de sinus maxillaris. Vervolgens worden de sinus maxillaris en, na verwijderen van de wand tussen neus en kaakholte, de sinus ethmoidalis en sinus sfenoidalis zorgvuldig schoongemaakt. Hierbij wordt zoveel mogelijk tumorweefsel verwijderd met tang, scherpe lepel en zuigbuis. Bot dat door tumor is aangetast wordt weggenomen. Periorbita en/of dura die door tumor zijn geïnfilteerd worden zorgvuldig ontdaan van tumor.

Deze structuren behoeven niet te worden opgeofferd. Slechts bij perforatie van de periorbita en/of de dura is een resectie van periorbita of een exenteratio orbitae dan wel resectie van dura, eventueel met aangrenzend hersenweefsel aangewezen. Aan het einde van de operatie wordt op plaatsen waar tumor is verwijderd 5-fluorouracil creme* (5-FU) aangebracht. Vervolgens wordt de operatieholte gevuld met gazen geïmpregneerd met tetracycline** zalf. Ook indien palatum en/of processus alveolaris bij de "debulking" zijn verwijderd, wordt de holte getamponeerd. Bij deze patiënten wordt in een latere fase van de behandeling, meestal na 2 maanden, een prothese ingebracht. De gazen dienen om de 5-FU creme ter plaatse te houden en om het stoma in de voorwand van de kaakholte open te houden. Hierdoor ontstaat een permanente entree naar de operatieholte voor behandeling en controle.

De postoperatieve behandeling bestaat uit:

- radiotherapie, 10 Gy TD in fracties van 2 Gy gegeven op 5 op éénvolgende dagen en zo mogelijk, afhankelijk van de toestand van de patiënt, begonnen op de dag na de operatie en
- frequent, 2-3 maal per week, verwijderen van necrotisch materiaal van de wanden van de operatieholte (necrotomie), gevolgd door het opnieuw aanbrengen van 5-FU creme en tetracycline gazen.

Adherent necrotisch materiaal kan worden afgebroken met een fibrinolytisch werkende zalf.***

* Efudix (Roche): 5% 5-fluorouracil creme

** 3% tetracycline in vaseline

*** Elase (Park-Davis): fibrinolysine, desoxyribonuclease

Na ontslag uit het ziekenhuis wordt de lokale behandeling (necrotomie, 5-FU creme, tetracycline gazen) poliklinisch 2 maal per week voortgezet gedurende 4 weken. Deze behandeling wordt in de 5e-6e week gevolgd door een inspectie in narcose, waarbij bipten worden genomen van de gebieden waar in eerste instantie tumor was aangetoond of waar, tijdens de inspectie, verdenking op tumorgroei bestaat.

De operatieholte wordt gedurende 8 weken na de operatie opgevuld gehouden met tetracycline gazen. Hiermee wordt voorkomen dat het stoma in de voorwand van de kaakholtte zich sluit. De tetracycline gazen worden bij elke behandeling en later bij elke controle verschoond.

De frequentie van de poliklinische controles wordt geleidelijk verlaagd van eenmaal per week tot eenmaal per vier weken aan het einde van het eerste jaar en vervolgens tot eenmaal per acht weken aan het einde van het tweede jaar.

V.3.2. Locaal tumorresidu.

De groep "locaal tumorresidu" bevat patiënten bij wie 4-6 weken na het begin van de behandeling macroscopisch (histologisch bevestigd in bipt van zichtbare tumor) of microscopisch (histologisch aangetoond in bipt van oorspronkelijke tumorgebied) nog tumor aanwezig is. In deze groep zijn ook de patiënten opgenomen, bij wie op grond van de primaire tumoruitbreiding het effect van de behandeling moeilijk is te beoordelen, ook al wordt 4 tot 6 weken na de behandeling macroscopisch of microscopisch geen tumor aangetoond. Tot deze uitbreiding wordt gerekend tumorgroei in de fossa pterygopalatina, fossa infratemporalis en weke delen van de wang.

In die gevallen, waar macroscopisch of microscopisch tumor aanwezig is na 4-6 weken, bestaat de behandeling uit het chirurgisch verwijderen van het tumorweefsel, lokale behandeling met 5-FU creme, frequente necrotomie en aanvullende radiotherapie tot 66-70 Gy TD in fracties van 2 Gy per dag (5x 2 Gy per week). In de gevallen die wegens de tumoruitbreiding tot de groep van het tumorresidu behoren, wordt de standaard behandeling aangevuld met radiotherapie tot 66-70 Gy TD in fracties van 2 Gy per dag (5x 2 Gy per week).

V.3.3. Locaal tumorrecidief.

Een lokaal tumorrecidief wordt gedefinieerd als tumorgroei ter plaatse of in de directe omgeving van de oorspronkelijke tumor na een periode van tumorvrij zijn, zowel macroscopisch als microscopisch, van tenminste 3 maanden na het begin van de behandeling.

Kleine recidieven worden na chirurgisch verwijderen, behandeld met lokale applicatie van 5-FU creme en necrotomie gedurende 4 weken. Grotere recidieven worden behandeld met chirurgisch verwijderen, lokale applicatie van 5-FU

creme, necrotomie en aanvullende bestraling zoals beschreven bij het locale tumorresidu (zie hoofdstuk V. 3.2.). In enkele gevallen van inoperabele recidieven kan, in combinatie met radiotherapie, chemotherapie worden overwogen.

V.3.4. Regionale metastasen.

Primaire halskliermetastasen.

Patiënten met halskliermetastasen (klieren suspect of cytologisch bevestigd) bij het eerste bezoek ondergaan de standaardbehandeling voor de locale tumor en een radicale halsklierdissectie, met zomogelijk sparen van de nervus accessorius. Deze behandeling wordt gevolgd door radiotherapie van het locale gebied met 62 - 66 Gy TD in fracties van 2 Gy in één serie van 6-7 weken of in twee series waarbij na 40 Gy een pauze van 4 weken wordt ingelast.

Het regionale gebied wordt bestraald met 50 Gy TD in fracties van 2 Gy, in 5 weken, zonodig gevolgd door een boostbestraling met electronen van 10 tot 15 Gy met fracties van 2,5 Gy maximaal dosis, in 4-8 dagen op de plaats waar de metastase was gelocaliseerd. Patiënten met een inoperabele locale tumor, inoperabele halsklieren en/of metastasen op afstand, komen niet in aanmerking voor deze behandeling. In deze gevallen wordt geïndividualiseerd.

Secundaire halskliermetastasen.

Bij patiënten die in de loop van de ziekte een regionale metastase ontwikkelen en bij wie geen onbehandelbaar lokaal recidief en /of metastasen op afstand bestaan, wordt een radicale halsklierdissectie verricht, met zomogelijk sparen van de nervus accessorius. De operatie wordt gevolgd door radiotherapie, (50 Gy TD in fracties van 2 Gy, in 5 weken en zonodig boostbestraling met electronen, zoals eerder beschreven), indien bij histologisch onderzoek meerdere kliermetastasen worden aangetoond en/of indien kapseldoorbraak aanwezig is.

V.3.5. Metastasen op afstand.

De beslissing patiënten die in de loop van de ziekte een metastase op afstand ontwikkelen wel of niet te behandelen is in belangrijke mate afhankelijk van de locale en regionale situatie, van de plaats van de metastase, van de aan- of afwezigheid van klachten veroorzaakt door de metastase en van de eventueel te verwachten problemen. De behandeling wordt individueel vastgesteld en kan bestaan uit radiotherapie, chemotherapie en/of chirurgie.

V.4. Resultaten.

V.4.1. Inleiding.

De resultaten die worden besproken betreffen de 68 patiënten die volgens het standaard protocol zijn behandeld. Bij de berekening van de overleving van de totale groep zullen tevens de resultaten van de niet volgens Sato behandelde groep patiënten worden verwerkt. De overlevingspercentages zijn berekend volgens de methode van Kaplan en Meier, met correctie voor overlijden ten gevolge van intercurrente ziekte.

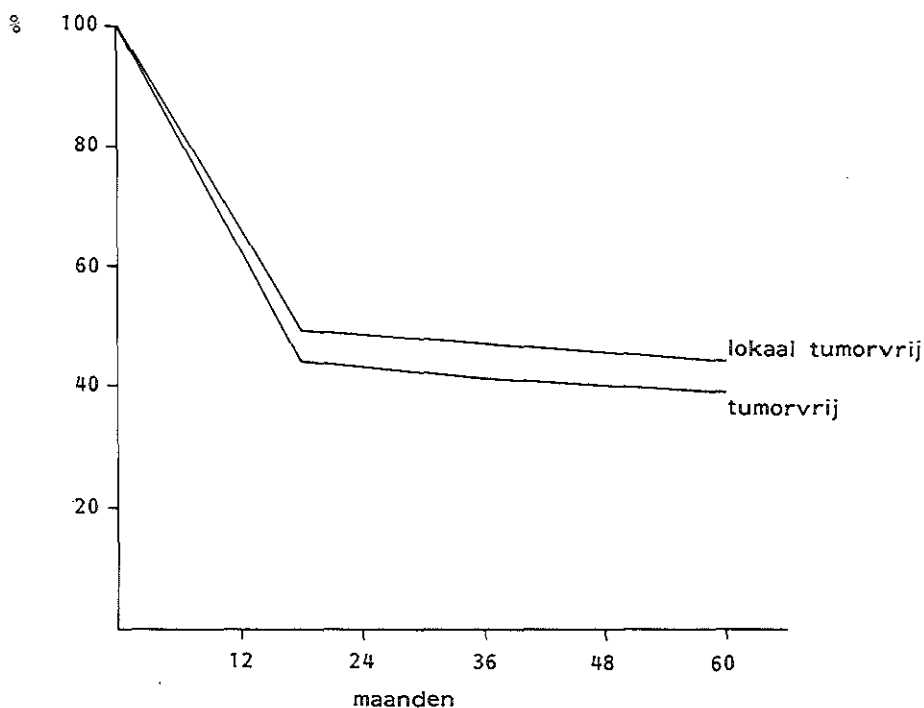
V.4.2. Primaire behandeling.

Van de 68 patiënten die protocollair werden behandeld, bleven 30 patiënten (44%) na de primaire behandeling lokaal, regionair en op afstand vrij van tumor (minimale observatietijd 24 maanden). De verdeling van deze patiënten per localisatie, per histologie en per geslacht is weergegeven in tabel V.8.

Histologie	2 jaar tumor vrij	
	M	E
plaveiselcel carcinoom	3/21	2/7
ongedifferentieerd carcinoom	1/4	1/5
adenocarcinoom	1/4	22/27
	5/29 (17 %)	25/39 (64 %)
Totaal	30/68 (44 %)	

Tabel V. 8. Patiënten tenminste 2 jaar tumorvrij na de primaire behandeling, per localisatie en per histologie (Sato groep; 1976 - 1984)

n/n = aantal pat./totaal M = sinus maxillaris
E = sinus ethmoidalis



Figuur V. 3. Patiënten tumorvrij en lokaal tumorvrij per observatieperiode (Sato groep; 1976-1984)

Het aantal patiënten dat bij langere observatietijd zonder tumor blijft is voor een observatie van minimaal 36 maanden 41% (24/58) en voor minimaal 60 maanden 39% (15/38) (figuur V.3.).

Na de primaire behandeling waren en bleven 33 van de 68 patiënten (49%), met een minimum controle periode van 24 maanden, vrij van locale tumor. Dit percentage was voor een minimale observatieperiode van 36 maanden en 60 maanden respectievelijk 47% en 44% (figuur V.3.); van de 21 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris bleven 3 patiënten (14%) lokaal tumorvrij en van de 27 patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis bleven 24 patiënten (89%) lokaal tumorvrij.

Exenteratio orbitae werd éénmaal als onderdeel van de primaire behandeling uitgevoerd wegens tumorgroei door de periorbita.

Tijdens de operatie werd 24 maal destructie van de orbitawanden en 11 maal destructie van de bodem van de voorste schedelgroeve gevonden. Van de 24 patiënten met tumorgroei in de orbita werd dit bij 15 (63%) van hen met succes behandeld, tienmaal met locale applicatie van 5-FU en vijfmaal met lokaal 5-FU en aanvullende bestraling. Van de 11 patiënten met tumorgroei op de dura konden zes (55%) met succes worden behandeld, driemaal met locale 5-FU applicatie en driemaal met lokaal 5-FU en aanvullende bestraling. Bij alle patiënten die aan-

vullende betraling kregen was dit geïndiceerd wegens de locale tumoruitbreiding of een aangetoond tumorresidu (zie hoofdstuk V.3.2.).

V.4.3. Locaal tumorresidu.

Bij 17 van de 68 patiënten (25%), waarvan 10 mannen en 7 vrouwen, werd wegens een, bij inspectie in narcose, histologisch aangetoond (7 pt.) of op grond van de primaire tumoruitbreiding verondersteld (10 pt.) tumorresidu, aanvullende behandeling gegeven. In alle gevallen was de tumor gelocaliseerd in de sinus maxillaris, 15 maal betrof het een plaveiselcelcarcinoom, 1 maal een ongedifferentieerd carcinoom en 1 maal een adenocarcinoom (tabel V.9.). De verdeling naar T-classificatie was: T3N0 (5 pt.), T3N2 (1 pt.), T4N0 (9 pt.) en T4N1 (2 pt.).

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis
	♂	♀	
plaveiselcel carcinoom	8/12 15/21 (71 %)	7/9	
ongedifferentieerd carcinoom	1/3 1/4	-/1	
adenocarcinoom	1/3 1/4	-/1	
	10/18 17/29 (59 %)	7/11	-/39
Totaal	17/68 (25 %)		

Tabel V. 9. Locaal tumorresidu per localisatie, histologie en geslacht (Sato groep; 1976 - 1984)

n/n = aantal pat. met lokaal tumorresidu/totaal

	2jaar	5 jaar
17 pt.	63 %	55 %

Tabel V. 10. Geschatte overleving van patiënten met een lokaal tumorresidu (Sato groep; 1976 - 1984)

Alle 17 patiënten werden behandeld zoals beschreven in V.3.2. Excenteratio orbitae werd 1 maal verricht wegens tumoruitbreiding in de laterale orbita met perforatie van de periorbita. Van de 17 patiënten overleden 7 patiënten (1 pt. histologisch aangetoond residu, 6 pt. verondersteld residu) ten gevolge van tumor-groei (locaal 2 pt., lokaal en regionair 2 pt., lokaal, regionair en op afstand, 2 pt., op afstand 1 pt.); 3 patiënten overleden zonder tumor ten gevolge van een inter-curren-te ziekte na resp. 13, 45 en 76 maanden; 7 patiënten zijn in leven zonder tumor, 5 van hen meer dan 60 maanden en 2 patiënten respectievelijk 31 en 26 maanden. De geschatte 2- en 5-jaarsoverlevingskansen van de groep patiën-ten met een tumorresidu is respectievelijk 63% en 55% (tabel V.10.). De geschatte 2- en 5 jaars- overlevingskansen van patiënten met een lokaal residu van het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris (n=15) zijn 73% en 63%

V.4.4. Lokaal tumorrecidief.

In deze groep zijn de patiënten die na behandeling van een lokaal tumorresidu een lokaal tumorrecidief ontwikkelden, niet opgenomen.

Bij 18 van de 68 patiënten (26%), 9 mannen en 9 vrouwen, werd een lokaal tumorrecidief aangetoond. Het recidief was 7 maal gelocaliseerd in de sinus maxillaris (T3N0 2 pt., T4N0 5 pt.) en 11 maal in de sinus ethmoidalis (tabel V.11).

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	2/12 3/21 (14 %)	1/9	2/4 4/7 (57 %)	2/3
ongedifferentieerd carcinoom	1/3 2/4 (50 %)	1/1	1/2 4/5 (80 %)	3/3
adenocarcinoom	1/3 2/4 (50 %)	1/1	2/24 3/27 (11 %)	1/3
Totaal	4/18 7/29 (24 %)	3/11	5/30 11/39 (28 %)	6/9

Tabel V. 11. Lokaal tumorrecidief per localisatie primaire tumor, histologie en geslacht (Sato groep; 1976 - 1984)

n/n = aantal pat. met lokaal tumorrecidief/totaal

Histologie	sinus maxillaris	sinus ethmoidalis
plaveiselcel carcinoom	18 mnd (3)	16 mnd (4)
ongedifferentieerd carcinoom	7 mnd (2)	18 mnd (4)
adenocarcinoom	7 mnd (2)	47 mnd (3)

Tabel V. 12. Gemiddelde tijd tussen begin behandeling en optreden
locaal recidief per localisatie primaire tumor en histologie
(Sato groep; 1976 - 1984)

(n) = totaal aantal patiënten met lokaal recidief

Het lokale tumorrecidief trad op na gemiddeld 19 maanden, variërend van 3 tot 81 maanden. De gemiddelde tijden van optreden van het lokale recidief per localisatie van de primaire tumor en per histologie is weergegeven in tabel V.12.

Van de lokale recidieven in de sinus maxillaris waren 86% manifest binnen 18 maanden. Locale recidieven van carcinomen in de sinus ethmoidalis waren in 30% van de gevallen manifest binnen 18 maanden en in 90% van de gevallen binnen 36 maanden; van de lokale recidieven van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis waren 67% manifest binnen 36 maanden.

	2 jaar	5 jaar
18 pt.	46 %	20 %

Tabel V. 13. Geschatte overleving na ontstaan lokaal recidief
(Sato groep; 1976 - 1984)

Alle 18 patiënten werden behandeld. De behandeling bestond 10 maal uit een combinatie van chirurgisch verwijderen ("debulking"), lokale behandeling (locaal 5-FU, necrotomie) en radiotherapie, 5 maal uit een combinatie van "debulking", lokale behandeling, radiotherapie en chemotherapie, en 3 maal uit "debulking" en lokale behandeling. Exenteratio orbitae werd 2 maal verricht.

Twaalf patiënten overleden ten gevolge van tumorgroei, 9 van hen binnen 18 maanden na het ontstaan van het locale recidief. Zes patiënten zijn in leven, 3 met tumor (1 pt. lokaal, 2 pt. met metastasen op afstand) resp. 5, 7 en 33 maanden en 3 patiënten zonder tumor respectievelijk 29, 30 en 55 maanden na het ontstaan van het locale tumorrecidief. De geschatte 2- en 5-jaarsoverlevingskansen na het optreden van het locale recidief zijn 46% en 20% (tabel V.13.).

V.4.5. Regionale metastasen.

Primaire halskliermetastasen.

Bij 3 van de 68 patiënten (4%) werden bij het eerste bezoek halskliermetastasen aangetroffen. In alle gevallen was de primaire tumor (2 maal plaveiselcelcarcinoom, 1 maal adenocarcinoom) gelocaliseerd in de sinus maxillaris. De behandeling van de halskliermetastasen bestond 2 maal uit bestraling (geen halsklierdissectie wegens multipole kliermetastasen van een zeer slecht gedifferentieerd adenocarcinoom en wegens kliertje kleiner dan 1 cm); 1 maal werd bestraling gecombineerd met extirpatie van de klier. Deze drie patiënten overleden binnen 18 maanden na het begin van de behandeling ten gevolge van persisterende locale tumorgroei.

Secundaire halskliermetastasen.

Bij 9 van de 68 patiënten (13%), 4 mannen en 5 vrouwen, werd in de loop van de ziekte een halskliermetastase waargenomen. De verdeling van de regionale metastasen per localisatie van de primaire tumor, per histologie en per geslacht is weergegeven in tabel V.14.

In 6 van de 9 gevallen bestond ook locale tumorgroei, waarvan bij 3 patiënten tevens een metastase op afstand aanwezig was; bij 3 patiënten was geen locale tumorgroei of metastase op afstand aantoonbaar.

De gemiddelde tijd voor het optreden van de regionale metastasen is per localisatie en per histologie weergegeven in tabel V.15.

De behandeling bestond bij de 3 patiënten zonder lokaal recidief of metastase op afstand, uit een radicale halsklierdissectie met sparen van de nervus accessorius, eenmaal gevolgd door radiotherapie wegens het aanwezig zijn van meerdere kliermetastasen in het preparaat. Deze patiënten zijn zonder tumor gebleven; 1 patiënt overleed na 27 maanden aan een intercurrente ziekte; de 2 andere patiënten zijn in leven, respectievelijk 51 en 54 maanden na het manifest worden van de halskliermetastasen.

Van de 6 patiënten met tevens locale tumorgroei en/of metastasen op afstand,

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	3/12 6/21 (29 %)	3/9	0/4 0/7	0/3
ongedifferentieerd carcinoom	1/3 2/4 (50 %)	1/1	0/2 1/5 (20 %)	1/3
adenocarcinoom	0/3 0/4	0/1	0/24 0/27	0/3
	4/18 8/29 (28 %)	4/11	0/30 1/39 (3 %)	1/9
Totaal	9/68 (13 %)			

Tabel V. 14. Secundaire regionale metastasen per localisatie
primaire tumor, histologie en geslacht
(Sato groep; 1976 - 1984)

n/n = aantal pat. met regionale metastase/totaal

Histologie	sinus maxillaris	sinus ethmoidalis
plaveiselcel carcinoom	14 mnd (6)	— (0)
ongedifferentieerd carcinoom	9 mnd (2)	5 mnd (1)
adenocarcinoom	— (0)	— (0)

Tabel V. 15. Gemiddelde tijd tussen begin behandeling en optreden
regionaire metastasen per localisatie primaire tumor en
histologie (Sato groep; 1976 - 1984)

(n) = totaal aantal pat. met regionale metastase

werd 1 patiënt niet meer behandeld. Bij de andere 5 patiënten bestond de behandeling van de hals eenmaal uit een radicale halsklierdissectie, tweemaal uit radiotherapie, eenmaal uit radiotherapie en chemotherapie, en eenmaal uit chemotherapie. In deze gevallen werd altijd het lokale recidief en/of de metastase op afstand eveneens behandeld met chirurgie, radiotherapie, en/of chemotherapie. Vijf van de 6 patiënten overleden ten gevolge van tumorgroei (3 pt. binnen 12 mnd., 2 pt. binnen 24 mnd.) en 1 patiënt is in leven met tumor, 5 maanden na het manifest worden van de regionale metastase.

V.4.6. Metastasen op afstand.

Bij 11 van de 68 patiënten (16%) ontwikkelde zich in de loop van de ziekte een metastase op afstand. De verdeling van de metastasen op afstand per localisatie van de primaire tumor, per histologie en per geslacht is weergegeven in tabel V.16.

In 8 gevallen bestond er tevens een regionale metastase en/of lokale tumorgroei. In 3 gevallen was de metastase op afstand de enige manifestatie van tumorgroei. De localisatie van de metastasen was in de longen (5 pt.), skelet (3 pt.), lever (2 pt.) en hersenen (1 pt.). De gemiddelde tijd tussen de primaire behandeling en het optreden van metastasen op afstand is per localisatie en per histologie weergegeven in tabel V.17.

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	♂	♀	♂	♀
plaveiselcel carcinoom	1/12 2/21 (10 %)	1/9	0/4 1/7 (14 %)	1/3
ongedifferentieerd carcinoom	2/3 2/4 (50 %)	0/1	0/2 2/5 (40 %)	2/3
adenocarcinoom	0/3 1/4 (25 %)	1/1	3/24 3/27 (11 %)	0/3
	3/18 5/29 (17 %)	2/11	3/30 6/39 (15 %)	3/9
Totaal	11/68 (16 %)			

Tabel V. 16. Metastasen op afstand per localisatie primaire tumor, histologie en geslacht (Sato groep; 1976 - 1984)

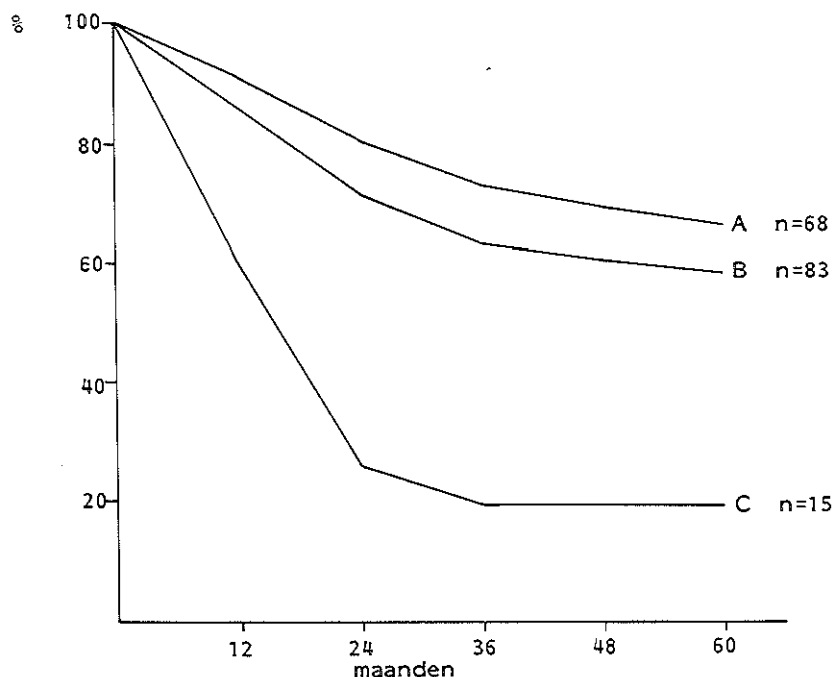
n/n = aantal pat. met metastasen op afstand/totaal

Histologie	sinus maxillaris	sinus ethmoidalis
plaveiselcel carcinoom	16 mnd (2)	6 mnd (1)
ongedifferentieerd carcinoom	10 mnd (2)	19 mnd (2)
adenocarcinoom	22 mnd (1)	31 mnd (3)

Tabel V. 17. Gemiddelde tijd tussen begin behandeling en optreden metastasen op afstand (Sato groep; 1976 - 1984)

(n) = totaal aantal pat. met metastasen op afstand

Van de 11 patiënten werden 4 patiënten niet meer behandeld; 4 patiënten werden behandeld met radiotherapie, 1 patiënt met radiotherapie en chemotherapie, en 2 patiënten met chemotherapie. In die gevallen waar de metastase op afstand werd behandeld werd tevens het locale recidief en/of de regionale metastase behandeld. Acht van de 11 patiënten overleden binnen 12 maanden; 3 patiënten zijn in leven met tumor (2 pt. met tevens locale tumorgroei) gedurende 15, 19 en 37 maanden na het manifest worden van de metastase op afstand.



Figuur V. 4. Geschatte overlevingscurve van Sato (A), niet-Sato (C) en totale groep (B) patiënten (1976-1984)

	2 jaar	5 jaar
Sato (n = 68)	80 %	66 %
niet-Sato (n = 15)	26 %	19 %
totaal (n = 83)	71 %	58 %

Tabel V. 18. Geschatte 2- en 5-jaarsoverleving van de Sato, niet-Sato en totale groep patiënten (1976 - 1984)

Histologie	sinus maxillaris		sinus ethmoidalis	
	2 jaar	5 jaar	2 jaar	5 jaar
plaveiselcel carcinoom	75 %	53 %	–	–
adenocarcinoom	–	–	100 %	96 %

Tabel V. 19. Geschatte overleving van patiënten met plaveiselcelcarcinoom van sinus maxillaris en adenocarcinoom van sinus ethmoidalis (Sato groep; 1976 - 1984)

V.4.7. Overleving.

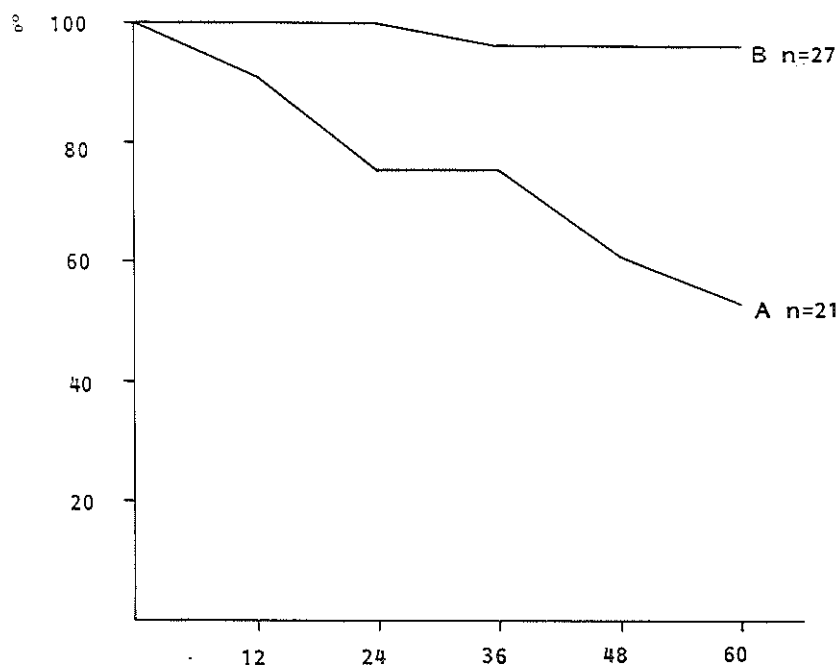
De geschatte 2- en 5-jaarsoverleving van de groep die volgens de methode van Sato is behandeld (n=68) is 80% en 66%, van de groep die niet volgens de methode van Sato is behandeld (n=15) 26% en 19% en van de totale groep (n=83) 71% en 58% (tabel V.18, figuur V.4.).

De 2- en 5-jaarsoverlevingskansen voor patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris die volgens de methode van Sato zijn behandeld (n=21), is 75% en 53%, voor patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis (n=27) is dit 100% en 96% (tabel V.19, figuur V.5.). De groepen patiënten met een andere localisatie van de primaire tumor en andere histologie zijn te klein om verantwoord overlevingspercentages te berekenen.

De geschatte 2- en 5-jaarsoverlevingskansen per geslacht is voor de mannen 87% en 71%, voor de vrouwen 64% en 51% (tabel V.20).

Teneinde na te gaan hoezeer de behandelingsresultaten bij de mannen met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis deze percentages beïnvloeden,

zijn tevens de 2- en 5-jaarsoverlevingskansen berekend van mannen en vrouwen, met uitsluiten van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis. Voor mannen is dit 74% en 47%, voor vrouwen 57% en 42% (tabel V.21).



Figuur V. 5. Geschatte overlevingscurve van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom sinus maxillaris (A) en adenocarcinoom sinus ethmoidalis (B) (Sato groep; 1976-1984)

	2 jaar	5 jaar
Mannen (n = 48)	87 %	71 %
Vrouwen (n = 20)	64 %	51 %

Tabel V. 20. Geschatte 2- en 5-jaarsoverleving van mannen en vrouwen (Sato groep; 1976 - 1984)

	2 jaar	5 jaar
Mannen (n = 24)	74 %	47 %
Vrouwen (n = 17)	57 %	42 %

Tabel V. 21. Geschatte 2- en 5-jaarsoverleving van mannen en vrouwen, uitgezonderd adenocarcinoom sinus ethmoidalis (Sato groep; 1976 - 1984)

V.4.8. Complicaties.

Bij twee patiënten ontstond necrose van huid en bot na een volledige dosis bestraling wegens een lokaal tumorresidu. Bij deze twee patiënten was in een later stadium, maar vóór het optreden van de complicaties, chemotherapie gegeven. Bij een andere patiënt, die tevens leed aan diabetes mellitus, ontstond twee jaar na de volledige bestraling wegens een tumorresidu, dubbelzijdige blindheid.

necrose huid/bot	2
visusdaling N II (dubbelzijdig)	1
liquor lekkage	1
bloeding	2

Tabel V. 22. Complicaties tengevolge van de behandeling (Sato groep; 1976 - 1984)

Liquorlekkage ontstond éénmaal door een perforatie van de dura; genezing trad op zonder verdere complicaties. Meningitis of een hersenabces werd bij geen van de patiënten waargenomen. Tweemaal trad een ernstige bloeding op: éénmaal werd de a.carotis interna beschadigd bij het verwijderen van een tumorrecidief, dat de laterale wand van de sinus sfenoidalis had verwoest; de andere maal ontstond een bloeding in de hals onmiddellijk na het verrichten van een halsklierdissectie.

De complicaties zijn weergegeven in tabel V.22.

V.5. Commentaar.

V.5.1. Beperkingen.

De behandeling volgens Sato is een behandeling van het locale tumorproces, waarbij zoveel mogelijk tumor wordt verwijderd ("debulking") en met radiotherapie en locale chemotherapie wordt gestreefd naar destructie van de overblijvende tumorcellen. Bij de operatie worden vitale structuren zoals oog en hersenen ontzien. Zo is infiltratie van de periorbita of dura geen reden om een exenteratio orbitae of craniotomie te verrichten. Periorbita en dura blijken voor tumor moeilijk doordringbare structuren te zijn en behandeling met 5-FU creme was in het merendeel van de gevallen in staat de tumor geheel te doen verdwijnen.

Niet altijd is het mogelijk om via een entree in de voorwand van de kaakholte, door Harrison (1982) "keyhole surgery" genoemd, te "debulken". Dit is het geval bij tumoren die de voorwand, laterale wand en/of de bodem van de sinus maxillaris hebben verwoest. In dergelijke situaties is het resultaat van "debulking" niet verschillend van de conventionele partiële of totale hemimaxillectomie.

Bij transdurale tumorgroei en tumoruitbreiding in de apex orbitae is locale applicatie van 5-FU creme niet mogelijk en moeten andere behandelingsmethoden worden toegepast. De moeilijkheid bij transdurale groei is dat dit niet altijd vóór de operatie kan worden vastgesteld.

Indien tijdens de operatie deze situatie blijkt te bestaan zal in tweede instantie, indien mogelijk en dan na overleg met de patiënt, een craniotomie volgen. Uitbreiding van tumor in de orbita is klinisch meestal goed vast te stellen en de mogelijkheid van een eventueel noodzakelijke exenteratio orbitae kan dan ook altijd vóór de operatie met de patiënt worden besproken.

Metastasen op afstand zijn in het algemeen een contraindicatie voor de intensieve behandeling van het locale proces. Uitzonderingen op deze regel zijn behandelbare locale processen met solitaire, potentiële curabele metastasen.

Tumoren die zich uitbreiden in de fossa pterygopalatina, fossa infratemporalis of nasopharynx kunnen wel met locale applicatie van 5-FU creme en necrotomie worden behandeld. De macrosopische beoordeling van de situatie is in deze gebieden echter lastig. Patiënten met een dergelijke tumoruitbreiding komen dan ook in aanmerking voor aanvullende behandeling.

De behandeling volgens Sato heeft niets veranderd aan de behandeling van lymfogene of haematogene metastasen.

V.5.2. Resultaten.

Primaire behandeling.

De primaire behandeling blijkt voor 44% van de patiënten voldoende (tabel V.8). Deze patiënten waren aan het einde van de behandeling zonder tumor en kregen geen tumorrecidief, noch lokaal, noch in de hals, noch op afstand. Hierbij is een aantal patiënten met een korte observatieperiode (minimaal 24 maanden). Het is dan ook waarschijnlijk, dat in de loop van de jaren enkele patiënten een tumorrecidief zullen ontwikkelen. Dit wordt aannemelijk gemaakt door de in tabel V.3. weergegeven daling in het percentage tumorvrije patiënten, als de observatieperiode langer wordt gekozen. Het merendeel van de patiënten, dat na primaire behandeling vrij van tumor blijft, is afkomstig uit de groep adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis.

In schril contrast hiermee is het grote aantal patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris, dat na de primaire behandeling in aanmerking komt voor een aanvullende behandeling wegens een lokaal tumorresidu of lokaal tumorrecidief. Ook van de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom of een ongedifferentieerd carcinoom van de sinus ethmoidalis had meer dan de helft aanvullende behandeling nodig wegens een lokaal tumorrecidief.

Indien de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis buiten beschouwing worden gelaten, blijkt dat van de 41 overige patiënten 32 (78%) na de primaire behandeling een aanvullende behandeling nodig hebben, 17 maal wegens een lokaal residu en 15 maal wegens een lokaal recidief.

De vraag dringt zich dan op of het niet zinniger zou zijn alle patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris en sinus ethmoidalis, uitgezonderd de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis, een aanvullende behandeling met radiotherapie te geven. Het voordeel hiervan is, dat niet wordt gewacht tot het locale recidief optreedt. Theoretisch kan op deze manier het aantal locale recidieven worden verlaagd. Dit theoretische voordeel – niemand kan voorspellen hoeveel patiënten baat hebben bij deze maatregel – zou, eveneens theoretisch, te niet kunnen worden gedaan door de schade van immunosuppressieve behandeling in de groep (9 van de 41 pt.; 22%) die wel tumorvrij blijft na de primaire behandeling (zie hoofdstuk VII). Het lijkt dan ook zinnig verbetering te zoeken in een efficiënter benutten van het immuunsysteem.

Lokaal residu.

Patiënten met een aangetoond lokaal residu of een grote kans hierop wegens de uitbreiding van de tumor, worden uitsluitend aangetroffen in de groep patiënten met een carcinoom in de sinus maxillaris. Het merendeel van hen had een plaveiselcelcarcinoom.

Gelet op het feit dat 65% van de patiënten met een lokaal residu een T4-classificatie hadden, lijkt de lokale tumoruitbreiding van belang voor het bestaan van een residu.

Het lokale residu kan met redelijk succes worden behandeld zoals blijkt uit de overleving van deze groep patiënten (tabel V.10). De beslissing om een aanvullende behandeling te geven is niet moeilijk als aan het einde van de primaire behandeling histologisch tumor wordt aangetoond (7 pt.). Lastiger is deze beslissing bij patiënten die op grond van de tumoruitbreiding mogelijk voor een verdere behandeling in aanmerking komen (10 pt.). Een retrospectieve beschouwing van deze 10 patiënten laat zien dat 6 van hen zijn overleden ten gevolge van tumorgroei. Bij allen bestond een uitgebreide tumorgroei in de fossa pterygopalatina; bij een van hen bovendien in de middelste schedelgroeve en bij drie patiënten bestonden tevens halskliermetastasen (N+). Het is niet redelijk te veronderstellen dat deze 6 patiënten zonder aanvullende behandeling wel tumorvrij zouden zijn geworden. De beslissing, deze patiënten verder te behandelen, lijkt dan ook gerechtvaardigd.

De andere 4 patiënten, die in leven zijn zonder tumor, hadden alle uitgebreide tumorgroei in de fossa infratemporalis, de fossa pterygopalatina en/of musculus masseter, localisaties waar het effect van de primaire behandeling moeilijk met enige zekerheid kan worden beoordeeld, zelfs bij een ogenschijnlijk rustige holte. Bij deze patiënten lijkt de beslissing de behandeling voort te zetten eveneens gerechtvaardigd.

In vergelijking met de behandeling vóór 1976 lijkt het aantal patiënten met een lokaal residu niet essentieel veranderd: 29% vs 25% (tabel IV.9. en tabel V.9.). Voor het lokale residu van het plaveiselcel-carcinoom van de sinus maxillaris lijkt het percentage te zijn gestegen: 30% vs 71% (tabel IV.9. en tabel V.9.). Hierbij dient wel te worden bedacht dat het merendeel van de patiënten (8/15) in deze groep is terecht gekomen omdat werd vermoed dat een lokaal residu bestond wegens de tumoruitbreiding (zie hoofdstuk V.3.2.). Als deze 8 patiënten niet zouden worden meegeteld zou het percentage lokaal residu 33% (7/21) worden. Een groot deel van deze 8 patiënten zou dan zeer waarschijnlijk zijn teruggevonden in de groep met een lokaal recidief, zoals hierboven is uiteengezet.

Bij het vergelijken van de percentages in de beide perioden is het van belang te bedenken dat de inhoud van het begrip lokaal residu, vóór en na 1976, niet gelijkwaardig is. In de periode vóór 1976 betekent een lokaal residu de aanwezigheid van tumor na een totale behandeling. De prognose van deze groep patiënten was somber zoals blijkt uit het feit dat meer dan de helft van deze patiënten binnen twee jaar was overleden (zie hoofdstuk IV.4.3.; tabel IV.10).

Na 1976 is het tumorresidu gedefinieerd als aangetoonde tumor na de primaire behandeling óf een sterk vermoeden op de aanwezigheid van tumor op grond van de tumoruitbreiding. In deze gevallen is aanvullende behandeling mogelijk. De resultaten bij deze groep patiënten zijn dan ook veel gunstiger: 63% van de patiënten zijn na 2 jaar nog in leven.

Opvallend gunstig liggen de getallen voor het adenocarcinoom van de sinus

ethmoidalis, waar met de behandeling volgens Sato geen lokaal residu wordt gevonden, in tegenstelling tot de behandeling vóór 1976, waarbij dit in 28% wel het geval is (tabel IV.9. en tabel V.9.).

Locaal recidief.

Vergelijken wij de percentages lokale recidieven in de beide perioden, respectievelijk 49% en 26% (tabel IV.11. en tabel V.11.), dan wekt dit de indruk dat met de behandeling volgens Sato het aantal lokale recidieven is afgenomen. Het beeld is echter vertekend door de groep patiënten die bij het lokale residu is gerekend wegens de tumoruitbreiding (zie boven).

Patiënten met een lokaal recidief in de sinus maxillaris hebben een sombere prognose. Eén patiënt is in leven met tumor, de andere patiënten overleden tengevolge van tumorgroei, ondanks behandeling. Hierbij dient wel te worden bedacht, dat het merendeel van deze patiënten tevens regionale metastasen en/of metastasen op afstand had ontwikkeld. Ook hier is de lokale tumoruitbreiding van belang voor het optreden van een lokaal recidief; het merendeel van de patiënten (71%) heeft een T4-tumor. De behandeling van lokale recidieven van het plaveiselcelcarcinoom en ongedifferentieerd carcinoom van de sinus ethmoidalis is evenmin succesvol. De meeste patiënten in deze groep zijn overleden tengevolge van tumorgroei. Slechts 2 van hen zijn in leven, waarvan één met tumor.

Locale recidieven van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis lijken goed behandelbaar. Alle 3 patiënten werden lokaal vrij van tumor, 1 van deze patiënten ontwikkelde metastasen op afstand, waarmee hij 15 maanden in leven is.

Locale controle.

Om een oordeel te vormen over de locale controle bereikt in de beide behandelingsperioden, zullen de patiënten zonder lokaal residu of lokaal recidief tesamen worden beschouwd. Daarbij zal worden gekeken naar de patiënten die tenminste 24 maanden lokaal tumorvrij zijn.

De percentages zijn dan voor de oude en nieuwe periode respectievelijk 21% (18/85 pt.) en 49% (33/68 pt.) (tabel V.23). In de 2e periode lijkt dus met de primaire behandeling een betere locale controle te worden bereikt dan met de in de 1e periode toegepaste behandelingen. Als wij deze percentages bekijken voor het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris: vóór 1976 27% (9/33), na 1976 14% (3/21) en voor het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis: vóór 1976 28% (7/25), na 1976 89% (24/27), valt op dat de winst in locale controle in de 2e periode grotendeels is te danken aan de resultaten in de groep adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis.

	1960 - 1976 curatief	1976 - 1984 Sato
totaal neusbijholten	21 % (18/85)	49 % (33/68)
plaveiselcelcarcinoom sinus maxillaris	27 % (9/33)	14 % (3/21)
adenocarcinoom sinus ethmoidalis	28 % (7/25)	89 % (24/27)

Tabel V. 23. Percentage patiënten tenminste 24 maanden lokaal tumorvrij in de curatief behandelde groep (1960-1976) en de volgens Sato behandelde groep (1976-1984); totale groep, plaveiselcelcarcinoom sinus maxillaris en adenocarcinoom sinus ethmoidalis.
(n/n) = aantal pat. zonder tumor/totaal.

Ogenschijnlijk is voor het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris de locale controle in de 2e periode gedaald. Dat desondanks de overlevingscijfers voor het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris in de 2e periode gunstiger zijn dan in de periode vóór 1976, wordt veroorzaakt door de goede resultaten van de behandeling van het locale tumorresidu (zie hoofdstuk V.4.3.).

Metastasen.

Patiënten met een halskliermetastase bij het eerste bezoek hebben een zeer slechte prognose. De behandeling volgens Sato heeft hierin geen verbetering gebracht. Alle patiënten zijn overleden ten gevolge van persisterende locale en/of regionale tumorgroei.

Secundair optredende halskliermetastasen zijn met succes te behandelen als geen lokaal tumorrecidief of metastase op afstand wordt aangetoond. Als tegelijkertijd een onbehandelbaar lokaal recidief of een metastase op afstand bestaat is het niet zinvol de hals chirurgisch te behandelen en is palliatieve behandeling of abstinentie aangewezen.

De vraag of de uitbreiding van de primaire tumor een factor is die het ontstaan van halskliermetastasen beïnvloedt, is moeilijk op grond van dit patiëntenbestand te beantwoorden. Bij 8 van de 23 patiënten met een primaire tumorlocalisatie in de sinus maxillaris en uitbreiding van de tumor in de fossa pterygopalatina, fossa infratemporalis, en/of wang ontwikkelde zich een halskliermetastase (35%). Een controle groep van patiënten met een tumor in de sinus maxillaris zonder deze uitbreiding ontbreekt echter, zodat een verantwoorde conclusie niet mogelijk is.

Het nut van electieve behandeling van de hals van patiënten met de genoemde tumoruitbreiding lijkt niet groot. Het hoge percentage (67%) lokale recidieven bij patiënten die een halskliermetastase ontwikkelden en de gunstige resultaten van behandeling indien geen lokaal recidief bestaat, zijn goede redenen om electieve behandeling van de hals achterwege te laten.

Het percentage secundair optredende halskliermetastasen lijkt in de 1e periode hoger dan in de periode na 1976: 24% vs 13% (tabel IV.15. en tabel V.14.). Ook hier lijkt het verschil veroorzaakt door de afwezigheid van het optreden van halskliermetastasen bij het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis in de 2e periode.

Het optreden van metastasen op afstand leidde bij de meeste patiënten snel tot de dood. In enkele gevallen (3 pt.), waar aanvankelijk geen locale of regionale tumor werd aangetoond, kon met radiotherapie een langere overleving worden bereikt. Het lijkt dan ook zinnig om in geselecteerde gevallen de metastasen op afstand te behandelen.

Vergelijking van de percentages van metastasen op afstand in de beide perioden laat zien dat dit in de 1e periode hoger is dan in de periode na 1976: 31% vs 16% (tabel IV.18. en tabel V.16.).

Manipuleren van de tumor zoals dit gebeurt bij de behandeling volgens Sato, lijkt niet te leiden tot een hoger percentage metastasen in de hals of op afstand.

Overleving

Opvallend is het zeer hoge 5-jaarsoverlevingspercentage van patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis. Eén patiënt overleed ten gevolge van een hersenmetastase, zonder locale of regionale tumorgroei. Twee patiënten, eveneens zonder locale of regionale tumorgroei zijn in leven met metastasen op afstand. Het is zeer waarschijnlijk dat naar mate de observatieperiode langer wordt, nog enkele patiënten uit deze groep zullen overlijden. Een goed beeld van de effectiviteit van de behandeling volgens Sato voor deze groep zal ontstaan als meerdere patiënten langer dan 10 jaar zijn geobserveerd. Het is niet ondenkbaar dat naarmate de loco-regionaire controle beter wordt, meer patiënten metastasen op afstand zullen ontwikkelen.

De overleving van de vrouwen die volgens de methode van Sato werden behandeld lijkt slechter dan die van de mannen (tabel V.20).

In de groep adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis is de man/vrouw verhouding 24 tegen 3; aangezien de overleving van patiënten met een adenocarcinoom veel beter is dan van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom, ontstaat bij beschouwing van de totale groep een vertekend beeld van de overleving van de mannen ten opzichte van de vrouwen, ten nadele van de vrouwen. Een beter beeld ontstaat dan ook als de groep adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis buiten beschouwing wordt gelaten. De man/vrouw verhouding bedraagt dan 24 tegen 17. In deze groep patiënten blijkt de overleving nog maar een klein verschil ten nadele van de vrouwen te tonen (tabel V.21).

Locale tumorgroei is bij de behandeling volgens Sato, de belangrijkste oorzaak van falen van de behandeling. Dit blijkt uit het feit, dat bij het merendeel (71%) van de patiënten die ten gevolge van tumor overleden, locale tumorgroei de enige of eerste tumormanifestatie was. Slechts enkele patiënten (3 pt.) overleden ten gevolge van tumor zonder locale tumorgroei. Ook van deze behandelingsmethode blijft genezen van de locale tumor het belangrijkste doel.

De 5-jaarsoverleving van 66% van de Sato groep wordt duidelijk voor een groot deel gedragen door de resultaten in de groep adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis en minder dan gehoopt door de resultaten in de andere groepen. Een vergelijking met de resultaten die door Sato met deze methode zijn bereikt, is niet mogelijk omdat deze niet zijn gepubliceerd. De resultaten in de groep plaveiselcelcarcinomen van de sinus maxillaris, 53% 5-jaarsoverleving, zijn weliswaar niet slechter dan de gemiddelde resultaten in vergelijkbare perioden die in de literatuur voorkomen, maar behoren niet tot de beste. Morita (1978), Konno (1980, 1985) en Shibuya (1984) vermelden 5-jaarsoverlevings-percentages voor carcinomen (plaveiselcel-, ongedifferentieerd- en adenocarcinoom) van de sinus maxillaris van respectievelijk 76%, 64,2% en 68% (zie hoofdstuk III,7; tabel III.1). Voor het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris bereikt Konno (1985) zelfs een 5-jaarsoverleving van 73.1%.

Met in acht nemen van de beperking dat deze percentages niet zonder meer kunnen worden vergeleken, suggereren ze wel dat voor de behandeling van carcinomen van de sinus maxillaris de methode van Sato niet de optimale behandeling is. Anderzijds echter blijkt de methode van Sato tot zeer gunstige resultaten te leiden bij het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis.

Het verschil in resultaat tussen de histologische typen in de beide localisaties en de daaruit voortvloeiende ideeën over een betere behandelingsmethode voor carcinomen van de sinus maxillaris, worden besproken bij de achtergronden van de behandeling (zie hoofdstuk VII).

De onderverdeling van de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis in het hoog maligne type (23 pt.) en het laag maligne type (4 pt.) laat zien dat het hoog maligne type overweegt. Deze onevenredige verdeling laat geen conclusie toe over de invloed van het type op de prognose. Ook de eventuele invloed van de differentiatiegraad van het adenocarcinomen op de prognose is niet te beoordelen. Hiervoor is het aantal patiënten dat een recidief heeft ontwikkeld (3 pt.) of is overleden (1 pt.) te klein. Wellicht dat in de toekomst hierover wel een uitspraak kan worden gedaan.

V.5.3. Complicaties.

De primaire behandeling brengt nauwelijks complicaties met zich mee. De meeste complicaties ontstaan bij de behandeling van het tumorresidu of tumorrecidief. De mogelijkheid dat visus problemen na radiotherapie vaker optreden bij patiënten met preexistent vaatlijden, zou de dubbelzijdige blindheid bij de patiënt

met diabetes mellitus kunnen verklaren. Deze bevinding hebben wij ook gedaan bij enkele patiënten met diabetes mellitus die om andere redenen werden bestraald op de orbita (Polak, 1986).

V.5.4. Kwaliteit van het leven.

Hoewel criteria om de kwaliteit van het leven van patiënten behandeld wegens kanker te meten, niet duidelijk zijn gedefiniëerd, is het wel mogelijk een aantal aspecten van de behandeling die van invloed zijn op de kwaliteit van leven, te belichten.

Pijn is in de eerste week van de behandeling een frequent voorkomend probleem. Het verwisselen van de gazen en het verwijderen van het necrotisch materiaal wordt vooral in het begin van de postoperatieve behandeling als zeer onaangenaam ervaren. Een sterk werkend analgeticum zoals morfine (10 mg i.m. of s.c.), toegediend een half uur voor de locale behandeling, is bij de meeste patiënten dan ook nodig. Slechts bij uitzondering is pijnstilling met een morfine preparaat langer dan een week noodzakelijk. Tegen de pijn die na de locale behandeling optreedt zijn analgetica als paracetamol of salicylaten in het algemeen voldoende.

De duur van het verblijf in het ziekenhuis is kort, gemiddeld 10 dagen, en draagt bij aan een snelle rehabilitatie. Patiënten die volgens de methode van Sato zijn behandeld, zijn in het algemeen zonder uitwendige littekens, kunnen normaal spreken en vrijwel normaal eten. Het permanente antrostoma in de voorwand kan er toe leiden, dat tijdens drinken vloeistof door de neus wordt verloren. Een wat andere stand van het hoofd, het drinken van kleinere slokken, of een afsluitende stop aan de gebitsprothese kunnen deze lekkage voorkomen.

Spreken en slikken worden nadelig beïnvloed als delen van het palatum zijn verwijderd. Ook dit probleem doet zich niet frequent voor, omdat in de meeste gevallen het palatum kan worden gespaard. Slechts als het palatumslijmvlies is aangedaan, wordt een deel van het palatum gereseceerd. Tijdelijke tamponnade van de operatieholte, later gevolgd door een afsluitende plaat of gebitsprothese, beperken slik- en spraakproblemen tot een minimum. In enkele gevallen was het noodzakelijk het palatum aan een kant geheel te verwijderen. Bij deze patiënten wordt peroperatief een gebitsprothese gemaakt die uitneembaar wordt opgehangen, zodat de locale behandeling kan worden uitgevoerd. De operatieholte wordt, zoals bij de andere patiënten, gevuld met tetracycline gazen; de prothese rust dan tegen de gazen.

Mutilatie ontstaan door een exenteratio orbitae blijft voor de patiënt een zware belasting, ondanks de mogelijkheden van een goede prothese. De frequentie van deze ingreep, als onderdeel van de primaire behandeling, was laag, omdat slechts bij tumorgroei door de periorbita een indicatie tot exenteratio bestaat.

De frequente, intensieve en in het begin vaak pijnlijke behandeling gedurende vier weken, gevolgd door een onderzoek in narcose, vormen voor veel patiënten

een niet geringe belasting. Desondanks verdragen vrijwel alle patiënten de behandeling goed. Daarbij speelt de gunstige levensverwachting die wij vooral patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis in het vooruitzicht kunnen stellen, een belangrijke rol.

Van de patiënten, die actief werkten voor het begin van de behandeling, kon het overgrote deel (15 van de 18 patiënten) na enkele maanden weer terug naar hun werk.

V.6. Conclusies.

- De behandeling volgens Sato lijkt een betere locale controle te geven dan de vroeger toegepaste behandelingsmethoden.
- Locale tumorgroei is de belangrijkste oorzaak van het falen van de behandeling.
- Het locale residu kan met succes worden behandeld.
- Het locale recidief heeft een matige prognose.
- Manipuleren van de tumor leidt niet tot een grotere kans op ontstaan van metastasen, noch in de hals, noch op afstand.
- De prognose voor patiënten met secundair optredende halskliermetastasen is afhankelijk van het wel of niet aanwezig zijn van een lokaal recidief en/of metastasen op afstand.
- De verbetering van de overlevingskans van de totale groep patiënten met neus-bijholtencarcinomen is grotendeels te danken aan de betere resultaten bij de behandeling van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis.
- De resultaten van behandeling van het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris lijken bij globale vergelijking niet slechter dan de in vergelijkbare perioden in de literatuur voorkomende resultaten, maar lijken ook niet tot de beste te behoren.
- De frequentie van complicaties is laag.
- De kwaliteit van het leven, na de behandeling volgens Sato, is hoog dankzij de geringe invloed van de behandeling op het uiterlijk, het spreken en het slikken.

Hoofdstuk VI.

VERGELIJKING VAN DE RESULTATEN VAN DE BEHANDELINGSPERIODEN 1960-1976 EN 1976-1984.

VI.1. Inleiding

De beste methode om het effect van verschillende therapieën te vergelijken is een prospectief gerandomiseerd onderzoek (Byar, 1978; Ellenberg, 1981). Het lot bepaalt hierbij in welke therapiegroep de patiënt terecht komt. De voordelen van het gerandomiseerde onderzoek zijn door Byar (1979) samengevat:

- bias (conscious or unconscious) is avoided
- time trends are less likely, since they affect all treatment groups in the same way
- missing data are less likely, since all patients are following the same protocol
- mathematical models are not needed in the analysis
- the results are more likely to be convincing
- randomized trials may be more ethical, since fewer patients need be treated to get a convincing answer

Het is echter niet altijd mogelijk een gerandomiseerde studie uit te voeren. Een dergelijke situatie bestaat als de aandoening weinig frequent voorkomt, zodat niet voldoende patiënten binnen een redelijke tijd beschikbaar zijn. Dit is het geval bij het neusbijholtencarcinoom, waarvan in Nederland per jaar 10 tot 15 patiënten per instituut (Academisch Ziekenhuis of Kankerinstituut) worden gezien. Een gerandomiseerd onderzoek in één instituut is met een dergelijk laag aantal patiënten dan ook onmogelijk uitvoerbaar.

Het is wel mogelijk een onderzoek uit te voeren met een historische controlegroep. De belangrijkste redenen om niet-gerandomiseerde studies uit te voeren zijn door Gehan (1978) geformuleerd:

- require fewer patients
- proceed more quickly so that new knowledge is gained faster
- no ethical dilemma because what is believed the best treatment for the disease under investigation is always administered
- confirmation of results provides way of convincing clinical scientists of the validity of the conclusions reached.

De nadelen van deze methode zijn door Byar (1979) samengevat:

- absence of needed information for adjustment
- missing data
- reliance on mathematical assumptions
- possible time trends in a. patient population, b. diagnostic methods, c. details of treatment, d. supportive care

- effects of unmeasured or unknown prognostic factors
- failure to convince others of the results.

Indien gebruik wordt gemaakt van een historische controlegroep, kunnen de resultaten van verschillende behandelingen in verschillende perioden niet zonder meer worden vergeleken, omdat bekende en onbekende factoren de samenstelling van de groepen kunnen hebben beïnvloed. Voorbeelden van dit soort factoren zijn veranderingen in diagnostiek, incidentie, peri- en postoperatieve zorg, antibiotica, het psychologisch effect van een andere behandeling en mogelijke veranderingen in biologisch gedrag van tumoren. Omdat in onze situatie alleen al door de tijdspanne waarover de twee behandelingsperioden zich uitstrekken, moet worden verondersteld dat de samenstelling van de twee patiëntengroepen niet gelijk is, dient het vergelijken van de resultaten in de twee perioden te worden vooraf gegaan door enige correcties. Hiervoor wordt het overlevingsregressie model volgens Cox gebruikt (Cox, 1972; Hop en Hermans, 1980). Dit model biedt de mogelijkheid om de sterfterisico's in twee patiëntengroepen te vergelijken, waarbij wordt gecorrigeerd voor factoren waarvan op grond van de literatuur en eigen ervaring wordt verondersteld dat ze invloed hebben op de overlevingskansen, zoals b.v. T-categorie, histologie, geslacht. De vergelijking van sterfterisico's wordt uitgedrukt in een verhouding van sterfterisico's in twee groepen A en B. Hierbij geeft een verhouding van 1 aan dat de risico's in A en B gelijk zijn, terwijl een verhouding van b.v. 0.50 aangeeft dat het sterfterisico in groep A tweemaal zo klein is als in groep B.

Het model biedt echter niet alleen de mogelijkheid de verhouding van sterfterisico's in een getal uit te drukken, maar ook om te toetsen of de sterfterisico's in beide groepen significant van elkaar verschillen.

Voor het berekenen van de 5-jaarskansen op lokaal recidief en overlijden ten gevolge van tumor, in de totale groep vóór en ná 1976, is de methode van Kaplan en Meier gebruikt, waarbij alleen als overleden worden beschouwd de patiënten die ten gevolge van tumorgroei zijn overleden; de andere patiënten zijn gecensureerd op het moment van de laatste controle. In de tabellen VI.2. en VI.3. worden deze gepresenteerd met hun standaardfouten.

VI.2. Patiëntenkenmerken

Tabel VI.1. geeft een overzicht van de samenstelling van de totale groep patiënten ($n=181$) en van de vier onderzochte behandelingsgroepen. De bestudeerde behandelingsgroepen zijn: palliatief en curatief vóór 1976, "niet-Sato" en "Sato" na 1 januari 1976. Hierbij wordt per tumorlocalisatie de verdeling van de op grond van de literatuur (hoofdstuk III) en eigen ervaring relevant geachte prognostische factoren bestudeerd. Deze factoren zijn T-classificatie, N-classificatie, histologie, geslacht en leeftijd. Omdat de factor leeftijd bij de verdere analyse geen invloed blijkt te hebben op de prognose, wordt deze factor, om de overzichtelijkheid te vergroten, niet opgenomen in de tabellen van dit hoofdstuk.

	vóór 1976			na 1976	
	Totaal	pall.	curat.	niet Sato	Sato
Totaal	n = 181	n = 13	n = 85	n = 15	n = 68
man	73	85	74	73	71
vrouw	27	15	26	27	29
sinus maxillaris	n = 97	n = 13	n = 45	n = 10	n = 29
plaveiselcelcarcinoom	73	62	73	90	72
ongedifferentieerd carc.	20	31	22	10	14
adenocarcinoom	7	7	5	—	14
< T4	47	38	64	10	38
T4	53	62	36	90	62
N —	85	62	89	80	90
N +	15	38	11	20	10
man	68	85	64	80	62
vrouw	32	15	36	20	38
sinus ethmoidalis	n = 84	n = 0	n = 40	n = 5	n = 39
plaveiselcelcarcinoom	19	—	20	20	18
ongedifferentieerd carc.	15	—	18	20	13
adenocarcinoom	66	—	62	60	69
man	80	—	85	60	77
vrouw	20	—	15	40	23

Tabel VI. 1. Overzicht samenstelling patiënten in procenten (1960-1984)

Wegens het ontbreken van een T-classificatie voor tumoren van de sinus ethmoidalis kan dit kenmerk uitsluitend voor de sinus maxillaris worden bestudeerd. Ook het kenmerk N-classificatie wordt alleen voor tumoren van de sinus maxillaris bestudeerd, omdat slechts drie patiënten met een tumor in de sinus ethmoidalis een halskliermetastase bij het eerste onderzoek hadden.

De tabel laat zien, dat in de palliatieve groep en de "niet-Sato" groep van de sinus maxillaris relatief meer T-4 en N+ tumoren voorkomen dan in de curatieve en de "Sato" groep.

Daarnaast valt op dat in de tweede periode T4-carcinomen relatief frequenter voorkomen dan in de eerste periode. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het vaststellen van de tumoruitbreiding in de tweede periode grotendeels is gebeurd met behulp van CT.

Het overzicht laat tevens zien, dat van de patiënten met een carcinoom in de sinus ethmoidalis vóór 1976 alle patiënten curatief zijn behandeld en in de periode na 1976 niet alle patiënten volgens de methode van Sato zijn behandeld.

Ook blijkt dat in de periode na 1976 het aantal vrouwen met een tumor in de sinus ethmoidalis is toegenomen.

VI.3. Verband tussen patiëntenkenmerken en resultaten.

In tabel VI.2. worden de in tabel VI.1. beschreven kenmerken gerelateerd aan de 5-jaarsoverlevingskansen zonder lokaal recidief en de 5-jaarsoverlevingskansen gecorrigeerd voor intercurrente sterfte.

	n	% 5 jaar locaal tumorvrij	% 5-jaars overleving
Totaal	181	28 (4)	42 (4)
man	133	31 (4)	43 (4)
vrouw	48	21 (6)	39 (7)
sinus maxillaris	97	19 (4)	31 (5)
plaveiselcelcarcinoom	71	17 (5)	32 (6)
ongedifferentieerd carc.	19	23 (12)	30 (11)
adenocarcinoom	7	29 (17)	29 (17)
< T4	46	33 (7)	44 (8)
T4	51	5 (4)	17 (6)
N –	82	22 (5)	37 (6)
N +	15	0	0
man	66	19 (6)	29 (6)
vrouw	31	19 (7)	36 (9)
sinus ethmoidalis	84	40 (6)	55 (6)
plaveiselcelcarcinoom	16	15 (10)	43 (12)
ongedifferentieerd carc.	13	17 (11)	41 (14)
adenocarcinoom	55	53 (7)	61 (7)
man	67	43 (6)	57 (6)
vrouw	17	24 (12)	45 (12)

Tabel VI. 2. Verband tussen patiëntenkenmerken en resultaten uitgedrukt in percentage 5-jaarskansen, gecorrigeerd voor overlijden t.g.v. intercurrente ziekte.
(standaardfout)

Hiermee wordt aan de hand van het totale patiëntenbestand vastgesteld met welke factoren rekening dient te worden gehouden bij het vergelijken van de resultaten in de twee perioden.

Patiënten met T4-carcinomen van de sinus maxillaris hebben een lagere lokaal tumorvrije 5-jaarsoverleving dan patiënten met carcinomen kleiner dan T4 (5% vs 33%). De 5-jaarsoverlevingskans voor deze groepen is eveneens verschillend (17% vs 44%). Aanzienlijke verschillen treden ook op tussen de groep patiënten zonder en met halskliermetastasen bij eerste onderzoek, zowel voor de lokaal tumorvrije 5-jaarsoverleving (22% vs 0%), als voor de totale 5-jaarsoverleving (37% vs 0%). Patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis blijven vaker lokaal zonder tumor dan patiënten met een plaveiselcelcarcinoom of een ongedifferentieerd carcinoom (53% vs 15% en 17%). Bij deze tumorlocalisatie blijkt dat mannen vaker lokaal tumorvrij blijven dan vrouwen (43% vs 24%). Met deze factoren die de overleving beïnvloeden, zal dan ook bij de analyse met het overlevingsregressie model volgens Cox rekening worden gehouden.

	n	% 5 jaar lokaal tumorvrij	% 5-jaars overleving
sinus maxillaris	97	19 (4)	31 (5)
vóór 1976	58	22 (6)	27 (6)
na 1976	39	13 (6)	38 (9)
vóór 1976 palliatief	13	0	23 (12)
curatief	45	25 (7)	28 (7)
na 1976 niet Sato	10	0	0
Sato	29	15 (7)	48 (11)
sinus ethmoidalis	84	40 (6)	55 (6)
vóór 1976 totaal	40	14 (6)	40 (8)
na 1976 totaal	44	65 (8)	71 (7)
na 1976 niet Sato	5	20 (18)	20 (18)
Sato	39	71 (8)	77 (8)

Tabel VI. 3. Verband tussen behandelingsgroepen en resultaten uitgedrukt in percentage 5-jaarskansen, gecorrigeerd voor overlijden t.g.v. intercurrente ziekte.
(standaardfout)

VI.4 Verband tussen behandelingsperioden en resultaten.

Het verband tussen de verschillende behandelingsperioden en de resultaten, uitgedrukt in de 5-jaarsoverlevingskansen zonder lokaal recidief en de 5-jaars-overlevingskansen, is samengebracht in tabel VI.3.

Voor de sinus maxillaris wordt voor de totale groep in de beide behandelingsperioden geen verschil van betekenis gevonden in het percentage patiënten dat 5 jaar lokaal tumorvrij is (de som van de standaardfouten (12) is groter dan het verschil van de percentages (9)) of 5 jaar overleeft. Wel is er verschil in de 5-jaars-overlevingskansen voor de verschillende groepen in de beide behandelingsperioden: curatieve groep, vóór 1976, 28% en Sato groep, na 1976, 48%. Voor de sinus ethmoidalis blijkt het percentage patiënten, dat 5 jaar lokaal tumorvrij is in de beide behandelingsperioden, respectievelijk 14% en 65% te zijn. Ook voor de 5-jaarsoverleving wordt verschil gevonden: vóór 1976 40%, na 1976 71%. Het verschil tussen de vóór 1976 curatief behandelde groep (vóór 1976 alle patiënten curatief behandeld) en de na 1976 volgens Sato behandelde groep is nog groter: vóór 1976 40%, na 1976 77%. Met het overlevingsregressie model volgens Cox worden de verschillen in overlevingskansen getoetst, waarbij wordt gecorrigeerd voor de prognostische factoren die voor de beide localisaties van belang blijken te zijn. Voor de sinus maxillaris zijn dit T- en N- classificatie; voor de sinus ethmoidalis histologie en geslacht (tabel VI.2). Wij vergelijken hierbij de sterfterisico's van de groep van alle patiënten behandeld vóór 1976 met die van de groep van alle patiënten behandeld na 1976; ook hier tellen als overleden alleen de patiënten die ten gevolge van tumor zijn overleden. Wij zullen niet een vergelijking maken van de curatief behandelde groep vóór 1976 en de "Sato" groep na 1976, om een "bias" door verschillende selecties in beide perioden te vermijden.

	prognostische factoren	verhouding sterfterisico na vs. vóór 1976 (95% betrouwbaar- heids interval)	p-waarde
sinus maxillaris	T, N	0.65 (0.37, 1.1)	0.12
sinus ethmoidalis	histologie geslacht	0.42 (0.20, 0.86)	0.01

Tabel VI. 4. Resultaten na toepassing van het overlevingsregressie-model volgens Cox in de totale groep patiënten vóór en na 1976, per tumor localisatie.

Tabel VI.4. geeft de resultaten van deze toets weer. Voor de sinus maxillaris is het verschil in overleving tussen de beide perioden (resp. 27% en 38% tabel VI.3), na correctie voor de factoren T en N, statistisch niet significant ($p=0.12$). Het geschatte sterfterisico is een factor 0.65 lager in de groep die na 1976 werd behandeld.

Voor de sinus ethmoidalis blijkt het verschil in overleving tussen de groep behandeld vóór 1976 en de groep behandeld na 1976, respectievelijk 40% en 71%, na correctie voor de factoren histologie en geslacht, statistisch significant te zijn ($p=0.01$). Het geschatte sterfterisico is een factor 0.42 lager in de groep die na 1976 werd behandeld.

Verdere analyse binnen de groep patiënten met een tumor van de sinus ethmoidalis naar de invloed van de histologie op de prognose (tabel VI.5), laat zien dat voor de groep met een plaveiselcelcarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom, die vóór 1976 is behandeld, de 5-jaarsoverleving 46% is; voor de groep die na 1976 is behandeld is dit 40%. Dit verschil is statistisch niet significant ($p=0.44$). Het geschatte sterfterisico is een factor 1.4 hoger in de groep die na 1976 werd behandeld. Voor de groep met een adenocarcinoom, die vóór 1976 is behandeld, is de 5-jaarsoverleving 36%; voor de groep die na 1976 is behandeld is dit 86%. Het verschil tussen deze percentages is statistisch significant ($p=0.0002$). Het geschatte sterfterisico is een factor 0.15 lager in de groep die na 1976 werd behandeld.

	verhouding sterfterisico na vs. vóór 1976 (95% betrouwbaarheids- interval)	p-waarde
sinus ethmoidalis		
adenocarcinoom	0.15 (0.05, 0.43)	0.0002
plaveiselcelcarcinoom en ongedifferentieerd carcinoom	1.4 (0.5, 3.7)	0.44

Tabel VI. 5. Resultaten na toepassing van het overlevingsregressiemodel volgens Cox voor adenocarcinoom vs. overige histologie van de sinus ethmoidalis.

VI.5. Commentaar.

De hypothese van deze studie is dat patiënten met een neusbijholten-carcinoom die na 1976 zijn behandeld een betere prognose hebben dan de patiënten die vóór 1976 zijn behandeld. Het overlevingsregressie model volgens Cox vergelijkt de behandelingsresultaten in de twee perioden en kan niet worden gebruikt als formele statistische toets om een verschil in waarde tussen de behandeling volgens Sato en de vóór 1976 toegepaste behandelingen aan te

tonen. In feite betekent dit, dat in deze studie wordt gekeken naar de overlevingskansen van patiënten behandeld vóór en na 1976. Om een aantal redenen is gekozen voor het vergelijken van de totale groepen vóór en na 1976. Bij het opsplitsen in subgroepen zou het aantal patiënten per groep te klein worden om eventueel bestaande verschillen te kunnen aantonen. Ook vermijden we het risico dat ten onrechte gewicht wordt toegekend aan een eventueel verschil dat in een van de vele denkbare subgroepen door toeval aanwezig is. Het probleem van "bias" door selectie van patiënten bij bijvoorbeeld een indeling in curatief en palliatief, wordt op deze manier eveneens vermeden.

Voor de sinus maxillaris blijken de 5-jaarsoverlevingspercentages vóór en na 1976 niet significant te verschillen. Toch duidt een relatief sterfterisico van 0.65 erop dat het risico om te overlijden in de periode na 1976 kleiner is dan in de periode vóór 1976. Ook de vergelijking van de 5-jaarsoverlevingspercentages van de curatief behandelde groep vóór 1976 en de volgens Sato behandelde groep na 1976, respectievelijk 28% en 48%, wijzen in de richting dat de resultaten na 1976 beter zijn dan in de periode vóór 1976. Het is echter niet uitgesloten dat het verschil in overleving en sterfterisico wordt veroorzaakt door andere factoren dan de behandeling. Daar komt nog bij dat T-classificatie, een prognostische factor die in het model is meegenomen, in de beide perioden op verschillende manier is vastgesteld: vóór 1976 met planigrafie, na 1976 voornamelijk met CT. Dit kan leiden tot een "bias" in de schatting van de verhouding van de sterfterisico's. Van belang is het te bedenken dat de behandeling volgens Sato de mutilatie sterk heeft gereduceerd. Deze winst, die zich niet in getal laat uitdrukken, is een extra argument voor het toepassen van de methode van Sato bij patiënten met een carcinoom van de sinus maxillaris. De resultaten van de behandeling zijn echter zodanig dat verder zoeken naar behandelingsmethoden met betere resultaten noodzakelijk is.

Voor de sinus ethmoidalis blijkt het verschil tussen de 5-jaars-overleving bereikt vóór en na 1976, respectievelijk 40% en 71%, statistisch significant te zijn. Op grond van de klinische ervaring kan worden vermoed dat de winst vooral is te danken aan de resultaten in de groep adenocarcinomen. Immers, in deze groep overleden slechts drie patiënten binnen 5 jaar ten gevolge van tumorgroei. De statistische analyse laat zien dat het sterfterisico na 1976 voor patiënten met een adenocarcinoom 6 à 7 maal zo klein is als voor de patiënten in de periode vóór 1976.

Het lijkt aannemelijk dat de verklaring voor de betere overleving gevonden kan worden in de andere wijze van behandelen. Dit houdt in dat de behandelingsmethode volgens Sato bij uitstek geschikt is voor patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis.

VI.6. Conclusies.

- T- en N-categorie zijn voor tumoren van de sinus maxillaris belangrijke prognostische factoren: T4 en N+ betekenen een zeer slechte prognose.
- Voor de sinus ethmoidalis zijn het histologisch type en het geslacht belangrijke prognostische factoren.
- Het verschil tussen de overlevingspercentages in de beide behandelingsperioden (1960-1976, 1976-1984) is voor de sinus maxillaris niet statistisch significant.
- De behandelingsresultaten van carcinomen van de sinus maxillaris dienen te worden verbeterd.
- Het verschil tussen de overlevingspercentages in de beide behandelingsperioden is voor het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis statistisch significant.
- De behandeling volgens de methode van Sato is bij uitstek geschikt voor adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis.

Hoofdstuk VII.

ACHTERGRONDEN VAN DE BEHANDELING VOLGENS SATO.

VII.1. Inleiding.

De behandelingsmethode volgens Sato en de resultaten die ermee worden bereikt roepen een aantal vragen op zoals bijvoorbeeld: wat is de waarde van het locale cytostaticum? kunnen gelijkwaardige resultaten worden bereikt zonder locaal cytostaticum? wat is de waarde van 4 Gy preoperatieve bestraling? wat is de waarde van 10 Gy postoperatieve bestraling? kunnen dezelfde resultaten worden bereikt zonder bestraling? wat is de waarde van debulkerende chirurgie? waarom zijn de resultaten voor het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis beter dan voor het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris? wat is het effect van tetracycline gazen?

Het beantwoorden van deze vragen vereist een groot aantal experimenten, die om ethische redenen en wegens het zeldzame voorkomen van de aandoening niet met patiënten kunnen worden uitgevoerd. Dankzij nieuwe ontwikkelingen in de immunologie is het echter wel mogelijk een beschouwing te wijden aan de mogelijke immunologische achtergronden van de behandeling volgens Sato. Hierbij zal vooral aandacht worden besteed aan de immuunstimulatie met cytostatica.

VII.2. Immunotherapie.

VII.2.1. Algemeen.

Immunotherapie als behandelingsmodaliteit bij patiënten met hoofd-hals-tumoren heeft zich nog geen vaste plaats verworven naast de drie modaliteiten chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. De specificiteit – alleen tumorcellen worden aangevallen – en het systemisch functioneren van het immuunsysteem waardoor maligne cellen, ook op afstand, kunnen worden geëlimineerd, maken in theorie immunotherapie een ideale vorm van behandelen. De onderzoeken waarbij patiënten immunotherapeutisch zijn behandeld hebben echter tot nu toe teleurstellende resultaten opgeleverd. Hierbij moet wel worden bedacht dat veel van deze immunotherapeutische behandelingen zijn uitgevoerd in combinatie met immunosuppressieve behandelingen zoals radiotherapie en/of chemotherapie, waardoor het immuunsysteem wellicht niet adequaat kan reageren op immuunstimulatie (Penn, 1975; Tarpley, 1975; Stefani, 1977; Papenhausen, 1979;

Jenkins, 1980; Wolf, 1985; Gray, 1986). Daarnaast bestaat de veronderstelling dat het immuunsysteem slechts effectief kan optreden als het aantal tumorcellen relatief klein is (Goodnight, 1978). Reductie van het aantal tumorcellen zou het immuunsysteem de mogelijkheid bieden resterende tumorcellen te elimineren (Morton, 1978), mits de celreducerende therapie zelf niet leidt tot immunosuppressie.

Recente ontwikkelingen in de immunotherapie van maligne tumoren, zoals interleukine-2, "lymphokine-activated killer cells" (LAK) en "tumor infiltrating lymphocytes" (TIL), is gebleken dat het mogelijk is het immuunsysteem te manipuleren in het voordeel van het dier en ten nadele van de tumor (Mastrangelo, 1984; Rosenberg, 1985, 1986). Het is zeer waarschijnlijk dat het immuunsysteem van de mens ook bij tumorafweer vergelijkbaar is met dat van andere zoogdieren, zoals dit ook het geval is bij afweer van infecties, bij overgevoelighedsreacties en bij het afstoten van transplantaten. Verschillen als antigeniciteit van experimentele en spontaan optredende tumoren en tumorgrootte zijn hierbij mogelijk van minder belang (Mastrangelo, 1984).

Uitgangspunt en essentiële voorwaarde voor specifieke immunotherapie van maligne tumoren is het bestaan van tumor specifieke antigenen (TSA) of tumor gerelateerde (eng.: associated) antigenen (TAA). In het dierexperiment zijn TSA aantoonbaar bij chemisch en viraal verwekte tumoren, maar niet bij spontaan optredende tumoren (Prehn, 1957; Hewitt, 1982). Ook bij humane tumoren bestaan sterke aanwijzingen voor de aanwezigheid van TSA, waardoor in theorie een immunotherapeutische benadering mogelijk is (Sofen, 1978; Carey, 1983; Mastrangelo, 1984).

De cellulaire immuniteit speelt een belangrijke rol in de tumorimmunologie, waarbij het de T-lymfocyten zijn die verantwoordelijk zijn voor de cellulaire immuniteit (Klein, 1960, Hellström, 1967).

Recent onderzoek heeft het belang van subpopulaties van T-cellen, T-effector en suppressor cellen, aangetoond. Het is zeer waarschijnlijk dat de proliferatie van effectorcellen, gericht tegen een specifiek antigeen, onder controle wordt gehouden door suppressorcellen (Kripke, 1981; North, 1982; Evans, 1983). Als het mogelijk zou zijn de suppressor cellen uit te schakelen, zouden wellicht meer T-effectorcellen ter beschikking komen om effectiever tumorcellen te kunnen aanvallen.

VII.2.2. Immuunstimulatie met cytostatica.

Zowel bij dieren als bij de mens is aangetoond dat een éénmalige systemisch toegediende dosis cyclofosfamide (CY) een versterking geeft van de vertraagde overgevoelighedsreactie, een uiting van de cellulaire immuniteit (Maquire, 1967; Glaser, 1979 I; Turk, 1982; Berd, 1984). Hierbij werd gebruik gemaakt van het contactallergeen dinitrochlorobenzeen (DNCB). Maar ook met andere antigenen, waaronder tumorantigenen, blijkt stimulatie van de cellulaire immuniteit mogelijk

te zijn (Glaser, 1979, I; Hengst, 1980; Vidovic, 1982; Berd, 1986). Voorts is gebleken dat immuunstimulatie niet alleen met CY kan worden bewerkstelligd, maar ook met andere cytostatica zoals 5-FU en methotrexaat (MTX) (Goto, 1981).

Als verklaring voor dit fenomeen wordt aangenomen dat onder invloed van de cytostatica een preferentiële eliminatie van suppressorcellen optreedt, omdat deze elementen gevoeliger zijn voor cytostatica dan T-effectorcellen. Door het verstoren van het evenwicht tussen suppressorcellen en T-effectorcellen kan een sterke proliferatie optreden van de effectorcellen, gericht tegen het aangeboden antigeen (Röllinghoff, 1977; Glaser, 1979, II).

Inmiddels is in het diemodel aangetoond dat T-cel immuunstimulatie ook kan worden bereikt met locale applicatie van 4 hydroperoxycyclofosfamide (4HPCY), een derivaat van CY, dat niet zoals CY in de lever tot een actieve stof hoeft worden omgezet. Deze immuunstimulatie is van een zelfde grootte-orde als van éénmaal systemische toediening van CY (Boerrigter, 1984, I, II). Versterking van de cellulaire immuniteit met locale cytostatica kan worden aangetoond met verschillende antigenen zoals DNCB, oxazolone, keyhole limpet hemocyanine (KLH) en schapenerythrocyten (Tan, 1986).

Het effect van locale cytostatica op het immuunsysteem wordt verklaard door selectieve eliminatie van de suppressorcellen in de drainerende lymfeklieren. De proliferatie van T-effectorcellen in de paracorticale regio wordt niet gestoord omdat in deze regio geen effectieve dosis wordt bereikt (Scheper, 1986).

Naast 4 HPCY zijn in hetzelfde diemodel ook andere cytostatica getest op hun immuunstimulerende werking bij locale toediening. Adriamycine, vincristine, cisplatium, en etoposide (VP16) blijken in dit model een sterke immuunstimulatie te geven; MTX en 5-FU zijn in dit model niet of zwak werkzaam (Boerrigter, 1984, I; Scheper, 1984). De reden dat MTX en 5-FU niet of zwak werkzaam zijn, is mogelijk gelegen in het feit dat deze cytostatica celcyclus-specifiek zijn en een hogere concentratie gedurende een langere periode nodig hebben om een effect te veroorzaken. Het gunstige effect van locale cytostatica werd ook aangetoond bij dieren met bepaalde tumoren (hepatomen). Bij de meeste dieren trad sterke reductie van de locale tumor op, ontstonden geen metastasen op afstand en was een veel groter aantal tumorcellen nodig om na implantatie opnieuw tumor te laten groeien, dan bij controle dieren (Bast, 1976; Bier, 1980; Scheper, niet gepubliceerd). De genoemde resultaten maken het aannemelijk dat het immuunsysteem, onder de juiste omstandigheden, in staat is tumorcellen te elimineren. Voorwaarde voor deze vorm van immuunstimulatie zijn de aanwezigheid van TSA of TAA, zoals eerder opgemerkt, en een intact drainerend lymfatisch systeem.

VII.3. Sato behandeling in het licht van de immunotherapie.

De behandelingsmethode volgens Sato lijkt in meerdere opzichten aan de voorwaarde van de juiste omstandigheden te voldoen: tumorreducerende chirurgie, radiotherapie in een lage, waarschijnlijk niet immuun-suppressieve

dosering en lokaal toegepaste cytostatica. Indien wij aannemen dat lokale cytostatica volgens het beschreven mechanisme hebben bijgedragen aan de resultaten van de behandeling, is het opmerkelijk dat adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis beter reageren op deze vorm van behandeling dan plaveiselcelcarcinomen die in de neusbijholten ontstaan. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis merendeels chemisch (houtstof) worden geïnduceerd en dan ook mogelijk een sterkere antigene werking uitoefenen dan "spontaan" optredende tumoren. Hierdoor zouden de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis geschikter zijn voor een immunotherapeutische benadering.

Moeilijker is het een verklaring te vinden voor het feit dat 5-FU als lokaal cytostaticum in het diersysteem niet of zwak effectief is en wel effectief lijkt te zijn bij de behandeling van neusbijholtencarcinomen volgens Sato. Wellicht is de langere expositieduur van vier weken bij patiënten, in tegenstelling tot de vier dagen in het dierexperiment, verantwoordelijk voor deze paradox. Voor de behandeling van plaveiselcelcarcinomen en ongedifferentieerde carcinomen, waarbij de resultaten van de behandeling minder gunstig zijn dan bij adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis, zou het nuttig kunnen zijn de lokale behandeling met 5-FU frequenter en langduriger toe te passen.

Ook is het de overweging waard het 5-FU te vervangen door een cytostaticum dat bij lokale toepassing in het dierexperiment sterk werkzaam is, zoals cisplatium of etoposide (VP 16).

Indien wordt aangenomen dat het drainerende lymfatische systeem een belangrijke rol speelt bij het tot stand komen van de specifieke immuunstimulatie bij het lokale gebruik van cytostatica, lijkt de behandeling van de hals een delicate zaak te zijn geworden. Daarbij dient rekening te worden gehouden met het feit dat algemeen wordt aangenomen dat de eerste klierstations van de neusbijholten in de retrofaryngeale ruimte zijn gelegen. Dit neemt niet weg dat de halsklieren deel uitmaken van het drainerende lymfatische systeem en bij beschadiging niet meer kunnen deelnemen aan het proces van de immuunstimulatie. Dit zou betekenen dat profylactische behandeling van de hals bij patiënten zonder aantoonbare halsklieren een nadelig effect zou kunnen hebben op de uitkomst van de behandeling en dan ook niet moet worden uitgevoerd.

In hoeverre behandeling van de positieve (N+) hals invloed heeft op het resultaat is lastig te beoordelen. In dit geval is reeds sprake van een aangetast lymfatisch systeem, dat wat betreft de aangedane klieren zeer waarschijnlijk niet meer in staat is bij te dragen aan de immuunstimulatie. Het is echter niet uitgesloten dat andere klieren hiertoe nog wel instaat zijn. Wellicht is het daarom zinvoller de aangedane klier(en) te excideren ("lumpectomie"), al kan niet worden overzien in hoeverre de rest van het lymfatische systeem met een beperkte chirurgische ingreep wordt beschadigd. Echter, de zeer slechte resultaten bij patiënten met primaire halskliermetastasen met de tot nu toegepaste behandelingsmethoden, kunnen een verandering van beleid rechtvaardigen.

Tenslotte is het van belang op te merken, dat de methode van Sato niet alleen

de prognose heeft verbeterd en de mutilatie heeft verminderd voor een kleine groep patiënten met neusbijholtencarcinomen. Dit is weliswaar grote winst voor deze patiënten, maar deze wijze van behandelen laat zien dat het wellicht mogelijk is, met andere methoden dan radicale chirurgie en hoge dosis bestraling, dezelfde of betere resultaten te behalen. Als aannemelijk kan worden gemaakt of te zijner tijd kan worden aangetoond, dat de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis worden verwekt door houtstof en dat deze chemisch verwekte tumoren zich beter lenen voor een immunotherapeutische benadering dan de andere, "spontaan" optredende carcinomen, dan zou het principe van de behandelingsmethode volgens Sato kunnen worden toegepast bij de behandeling van tumoren van andere organen, die mogelijk ook chemisch worden verwekt zoals carcinomen van de long (roken?) of van de tractus digestivus (voeding?). De technische toepassing van de behandeling zal dan echter moeilijker zijn dan bij de relatief gemakkelijk bereikbare neusbijholten.

VII.4. Conclusies.

- Immunologische mechanismen spelen mogelijk een belangrijke rol bij de behandeling volgens Sato.
- Bestudeerd dient te worden of het efficiënter benutten van het immuunsysteem een betere prognose kan opleveren voor patiënten met een plaveiselcelcarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom van de neusbijholten.

Hoofdstuk VIII

AANBEVELINGEN.

VIII.1. Diagnostiek.

VIII.1.1. Computertomografie.

Bij alle patiënten die worden onderzocht wegens een maligne tumor van de neusbijholten of wegens verdenking hierop, dient computertomografie met coupes in het transversale en in het coronaire vlak te worden verricht. De argumenten hiervoor zijn besproken in hoofdstuk II.2.2. en hoofdstuk II.2.5.

VIII.1.2. Biopsie.

Biopteren van een tumor of het verrichten van een zogeheten proefexploratie via de voorwand van de sinus maxillaris, dienen te worden vermeden.

Biopteren of exploreren via de voorwand van de sinus maxillaris kan leiden tot infiltratie van tumor in de wang. Bij zes patiënten die tussen 1976 en 1984 naar ons werden verwezen, was meerdere weken vóór de verwijzing een Caldwell-Luc operatie verricht. Bij al deze patiënten bestond uitgebreide tumorgroei in de wang, soms met infiltratie en perforatie van de huid. Vier patiënten overleden binnen korte tijd, ondanks intensieve behandeling, ten gevolge van persisterende locale tumorgroei. Een patiënt is thans, na vele behandelingen wegens locale recidieven, in leven zonder tumor. Een patiënt, 34 jaar oud, die ondermeer een uitgebreide resectie van de wanghuid onderging, pleegde anderhalf jaar na de behandeling, vrij van tumor, maar ernstig gemutileerd, zelfmoord.

Ook in de literatuur wordt gewaarschuwd tegen exploratie van de kaakholte via de voorwand (Kimmel, 1965; Som, 1974). De aanbeveling van Sisson (1981) om wat hij noemt een "mini-Caldwell-Luc" operatie te verrichten, om materiaal te verkrijgen voor histologisch onderzoek, kan dan ook beter niet worden opgevolgd en worden vervangen door een biopsie via de meatus inferior. Nog beter zou het zijn de patiënt, bij wie verdenking op een maligne tumor bestaat, "maagdelijk" aan te bieden aan een centrum waar de behandeling volgens Sato wordt toegepast. In dat geval wordt de behandeling opgezet als ware het een maligne tumor. Na twee voorbestralingen (2×2 Gy) worden de neusbijholten geëxploreerd. Blijkt tijdens de operatie bij vriescoupe onderzoek maligniteit te bestaan, dan kan de

standaard behandeling worden uitgevoerd. Blijkt de afwijking niet maligne te zijn, dan is uitgebreide chirurgie, nabestraling en applicatie van locale cytostatica niet nodig. In het laatste geval heeft de patiënt weliswaar een bestralingsdosis van 4 Gy gehad, maar dit nadeel lijkt te verkiezen boven het nadeel van een exploratie van de kaakholte via de voorwand bij een patiënt met een maligne proces.

VIII.2. Classificatie.

VIII.2.1. T-classificatie.

Bij het bepalen van de klinische T-classificatie van neusbijholtencarcinomen dient tenminste CT te worden gebruikt (zie hoofdstuk II.2.2., II.2.5., II.3.1., II.3.5.).

VIII.2.2. Prospectieve studie TNM-classificaties.

Om de waarde van de in dit proefschrift voorgestelde TNM-classificatie voor de sinus maxillaris en sinus ethmoidalis te toetsen, dient een prospectieve studie in meerdere instituten te worden gestart. Hierbij dienen de gegevens op uniforme wijze te worden gedocumenteerd (zie hoofdstuk II.3.5.).

Het eigen patiënten bestand is te klein om tot een betrouwbare conclusie over de waarde van de classificaties te komen. Daar komt nog bij dat in de eerste jaren van het onderzoek nog geen CT beschikbaar was en de tumoruitbreiding zoals toen werd vastgesteld, veel minder nauwkeurig is dan later met CT.

VIII.3. Behandeling.

VIII.3.1. Prospectieve studie adenocarcinoom sinus ethmoidalis.

Om de waarde van de behandeling volgens Sato voor patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis te testen, dient de methode in meerdere instituten te worden toegepast.

Hoewel de door ons bereikte resultaten voor het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis zeer goed zijn, blijkt dat dit in de meeste gevallen onvoldoende is om anderen er toe te brengen deze behandeling ook te gaan toepassen. Het is dus van groot belang dat onze resultaten worden bevestigd. In het ideale geval zou dit moeten gebeuren door middel van een gerandomiseerde studie in een groot aantal centra, zodat het aantal patiënten voldoende groot zal zijn om binnen niet al te lange tijd een uitspraak te doen over de waarde van de behandeling. Een dergelijke studie zou in Nederland kunnen worden uitgevoerd door de NWHHT

(Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren) of in Europees verband door de EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer). Een voorwaarde voor een dergelijke studie is dat de gegevens op uniforme wijze worden gedocumenteerd (zie hoofdstuk II.3.5.).

Naast de praktische problemen inherent aan een gerandomiseerd onderzoek in meerdere instituten, stelt randomisatie ons, in Rotterdam, voor een ethisch probleem. Immers, het is onze overtuiging dat de behandeling volgens Sato de beste behandeling is voor patiënten met een adeno carcinoom van de sinus ethmoidalis en het is de vraag of wij bewust onze patiënten een behandeling mogen laten ondergaan, die naar onze mening minder effectief is.

Verdere bespreking van het ontwerp van de studie en de problemen die zich hierbij voordoen, vallen buiten het kader van dit hoofdstuk.

VIII.3.2. Nieuw behandelingsprotocol.

Gezocht dient te worden naar methoden om de resultaten van de behandeling van patiënten met neusbijholtencarcinomen, uitgezonderd het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis, te verbeteren.

Hoewel in de literatuur enkele publicaties zijn verschenen waarin mogelijk betere resultaten van de behandeling van plaveiselcelcarcinomen van de sinus maxillaris worden beschreven (Morita, 1978; Konno, 1980, 1985; Shibuya, 1984), is toch niet gekozen voor een van deze behandelingsmethoden, waarbij zou worden teruggегреpen naar hoge dosis bestraling, intra-arteriële chemotherapie en maxillectomie.

De zeer goede resultaten bij het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis, de verbeterde resultaten bij het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris en de geringe mutilatie, zijn factoren die het aantrekkelijk maken de behandeling volgens Sato voort te zetten. Daarnaast biedt de nieuwe kennis over manipulatie van het immuunsysteem met systemische en locale cytostatica theoretisch de mogelijkheid de methode zodanig te modificeren dat een betere stimulatie van het immuunsysteem wordt bereikt.

Derhalve wordt door ons een prospectieve studie* gestart, waarbij de behandeling, zoals die tot nu toe werd toegepast (en voor adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis zal worden gehandhaafd), op twee punten wordt veranderd.

* Het ontwerp van de studie is tot stand gekomen in samenwerking met Dr R.J. Scheper en A.M.E. Claessen van de afdeling Pathologie van de Vrije Universiteit te Amsterdam. Aan de studie werken mee de afdelingen: KNO-heelkunde, AZR-D, (hoofd: Prof. Dr C.D.A. Verwoerd), Pathologie, VU, (hoofd: Prof. Dr C.J.L.M. Meyer), Klinische Immunologie, AZR-D, (hoofd: Prof. Dr R. Benner), Apotheek AZR-D, (hoofd: Dr J.W. Meilink) en de Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren Rotterdam (AZR-D, RRTI/DDHK).

1. Op de dag van operatie wordt eenmalig een dosis cyclofosfamide toegediend (300 mg/m²; intraveneus). Hiermee wordt behalve een tumoricide effect, ook een reductie van het aantal suppressor cellen beoogt, met als gevolg een proliferatie van T-effector cellen (zie hoofdstuk VII).
2. Het tot nu toe gebruikte locale cytostaticum 5-FU wordt vervangen door VP-16 (etoposide). Deze verandering is gebaseerd op de waarnemingen in het dier-experiment, dat locale toepassing van 5-FU, evenals van andere celcyclus-specifieke middelen zoals methotrexaat en 6-mercaptopurine, weinig of geen immuunstimulatie veroorzaakt, noch bij het dier zonder, noch bij het dier met tumor. VP-16 bleek bovendien bij locale toepassing, in vergelijking met een aantal andere cytostatica, het sterkste immuunpotentiërende effect te ver-tonen.

In figuur VIII.1. is de behandeling schematisch weergegeven.

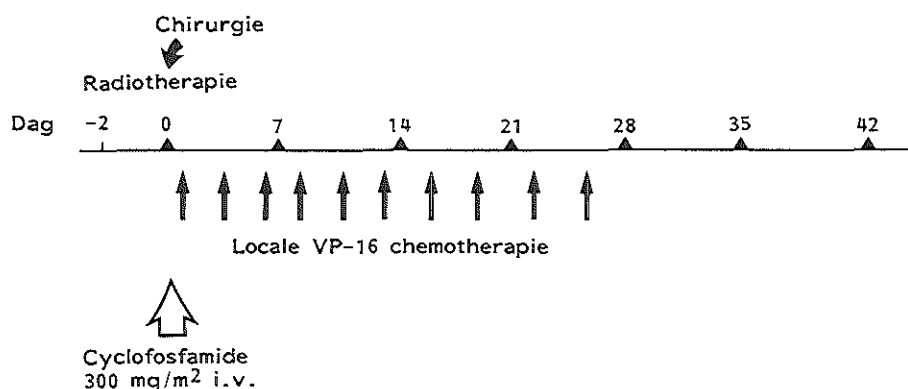


Fig. VIII. 1. Schema nieuw behandelingsprotocol.

Zowel met de eenmalige systemische toediening op de dag van de operatie, als met het gebruik van het locale cytostaticum, wordt een reductie van de suppressor cellen beoogt (zie hoofdstuk VII).

In het geval van de systemische toediening bereikt het cytostaticum de lymfeklieren via de bloedbaan. Omdat de suppressor cellen gevoeliger zijn dan de T-effector cellen, zal het cytostaticum relatief meer suppressor cellen dan effector cellen uitschakelen. Het resultaat hiervan is een relatieve toeneming van T-effector cellen. Bij gebruik van het locale cytostaticum komt dit via de drainerende lymfebanen in de lymfeklieren terecht. Via deze route wordt geen effectieve dosis bereikt in de paracorticale regio, de plaats waar de T-effector cellen huizen. Het gevolg is ook nu een reductie van de suppressor cellen, met het hiervoor beschreven effect als resultaat.

De voor tumorantigenen gesensibiliseerde effector cellen (aangenomen dat de tumorcellen specifieke antigenen bevatten) bereiken via de circulatie de tumor, om daar hun cytotoxische werking uit te oefenen.

De resultaten van deze immunotherapeutische behandeling zullen worden gemeten in:

- het percentage patiënten met locale recidieven, regionale metastasen en metastasen op afstand, na twee jaar.
- het percentage patiënten dat zonder tumor in leven is, na drie jaar.

Als de resultaten van deze nieuwe behandeling beter zouden zijn dan van de methode van Sato (uitgezonderd de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis), is dit nog geen bewijs dat het gebruik van locale cytostatica hieraan een bijdrage heeft geleverd. Dat zou pas kunnen worden beweerd als bij de patiënt, na het gebruik van locale cytostatica, een versterking van de cellulaire immuniteit ten opzichte van vóór de behandeling kan worden gemeten bij inspuiten van de eigen tumorantigenen. Dit soort onderzoek lijkt, naast de technische moeilijkheden die eraan kleven, niet geschikt om bij patiënten uit te voeren.

Om na te gaan of het gebruik van locale cytostatica ook bij de mens een immunopotentiërend effect heeft, zal dit effect van VP-16 bij de patiënt worden getest met behulp van twee primaire antigenen, KLH (keyhole limpet hemocyanin) en DPCP (diphenylcyclopropenon; diphenylprone). Hiertoe wordt het ene antigen (KLH) in de huid van de linker arm, het andere (DPCP) op de huid van de rechter arm gebracht. Gedurende drie daaropvolgende dagen wordt in een van beide armen, op de plaats van sensibilisatie met het antigeen, een kleine dosis VP-16 gespoten; op de andere sensibilisatie plaats wordt wat fysiologisch zout gespoten. De keuze van de arm wordt bepaald door het rangnummer van de patiënt (oneven nummers: rechter arm; even nummers: linker arm). Na twee weken wordt de reactie op het aanbrengen van een kleine dosis van de beide antigenen gemeten, waarvoor huid van een andere plaats van het lichaam, bijvoorbeeld de rug, wordt gekozen. In figuur VIII.2. is de test schematisch weergegeven.

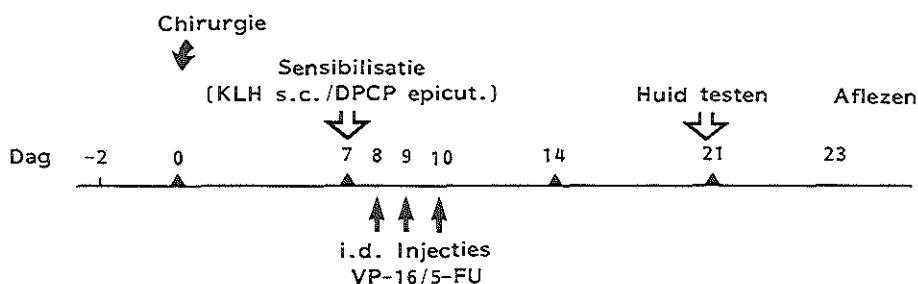


Fig. VIII. 2. Schema voor het testen van de immunopotentie met locale applicatie van VP-16. Bij patiënten met adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis wordt VP-16 vervangen door 5-FU.

Dezelfde procedure om de stimulatie van de cellulaire immuniteit te meten, zal worden toegepast bij patiënten die met lokaal 5-FU worden behandeld wegens een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis; hierbij wordt 5-FU in plaats van VP-16 gebruikt.

Bij de verandering van de behandeling volgens Sato naar een nieuw protocol blijven veel vragen, zoals in hoofdstuk VII.1. genoemd, onbeantwoord. Wanneer elke factor van de behandeling volgens Sato en van de nieuwe behandeling zou worden bekeken, zou de reeks vragen gemakkelijk kunnen worden uitgebreid. Het werken met patiënten echter en daarbij het geringe aantal patiënten met deze aandoening, maken het irreëel dezelfde methodologie te hanteren als bij het dier-experiment. Het sluit de mogelijkheid van het toetsen van bepaalde stappen in een diermodel overigens niet uit.

De behandeling volgens Sato levert voor de groep adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis zeer gunstige resultaten op. Dit is reden bij deze patiënten de behandeling, ook al zijn de mechanismen die deze resultaten hebben veroorzaakt onbekend, onveranderd voort te zetten. Voor de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom of een ongedifferentieerd carcinoom zijn de resultaten minder bevredigend. Een oorzaak hiervoor is tot nu toe niet aangetoond. Hoewel het kennen van de oorzaak het gemakkelijker zou maken betere behandelingsmethoden te ontwikkelen, lijkt het zinvoller in dit stadium te kiezen voor het invoeren van veranderingen in de behandeling op grond van kennis uit het dier-experiment en de rest van de methode ongewijzigd te laten.

SAMENVATTING

De resultaten van de behandeling van neusbijholten carcinoemen zijn ondanks verbeteringen op het gebied van radiotherapie en chirurgie, nog steeds teleurstellend.

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een prospectief onderzoek naar de waarde van de behandelingsmethode volgens Sato voor neusbijholten carcinoemen, die per 1 januari 1976 in Rotterdam (AZR-D en DDHK/RRTI) werd ingevoerd. (De methode wordt in hoofdstuk V uitvoerig beschreven). De nadruk is hierbij gelegd op de vergelijking van de overlevingskansen van de patiënten die in de periode van 1960 tot 1976 en in de periode van 1976 tot 1984 werden behandeld.

Hoofdstuk I beschrijft via welke stappen Sato kwam tot de behandeling met lage dosis bestraling, debulkerende chirurgie, locale cytostatica en frequente necrotomie, zoals wij die in ons onderzoek hebben toegepast bij patiënten met neusbijholten carcinoemen (figuur I.1).

Voor het onderzoek komen in aanmerking patiënten met een plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom of adenocarcinoom van de sinus maxillaris of sinus ethmoidalis.

Het hoofddoel van het onderzoek is na te gaan of de methode van Sato betere resultaten oplevert dan de behandelingsmethoden die voordien werden toegepast. Daarnaast is bestudeerd of het manipuleren van de tumor aanleiding geeft tot een hoger percentage locale recidieven, regionale metastasen en metastasen op afstand dan voorheen het geval was. Ook wordt gepoogd inzicht te krijgen in de achtergronden van de behandeling volgens Sato. Als de resultaten van het onderzoek daartoe aanleiding geven, zal het beleid veranderd dienen te worden.

Hoofdstuk II is gewijd aan het probleem van de TNM-classificatie. Het ontbreken van een algemeen geaccepteerde TNM-classificatie voor neusbijholten carcinoemen is een van de factoren die de evaluatie van resultaten in de literatuur onbetrouwbaar maakt.

De TNM-classificaties van de AJC, JJC, Lederman, Harrison en IGR worden besproken. Op grond van de literatuur kan over de classificatie van de AJC, JJC en IGR een oordeel worden gevormd over de prognostische waarde. Deze classificaties vertonen een gradiënt in de overleving; de beste overleving wordt gezien voor T1-tumoren, de slechtste voor T4-tumoren. Een statistisch significant verschil in prognose tussen de verschillende T-categorieën wordt echter niet gevonden.

Voor het vaststellen van de uitbreiding van de primaire tumor was planigrafie tot de komst van computertomografie (CT) de belangrijkste pijler. De beelden die planigrafie opleverde waren echter niet nauwkeurig genoeg voor een betrouwbare klinische classificatie. De literatuur en onze eigen ervaring laten geen twijfel

bestaan over de superioriteit van CT voor het vaststellen van de uitbreiding van de primaire tumor. Hiertoe zijn coupes in het transversale en coronaire vlak noodzakelijk. Vooral de uitbreiding in de omgevende structuren, zoals fossa pterygopalatina, orbita, fossa infratemporalis, nasofarynx en schedelgroeven, is met CT zeer goed af te beelden. Het lijkt dan ook nuttig CT dwingend voor te schrijven ("minimum requirement for assessment") bij het vaststellen van de klinische classificatie van neusbijholtentumoren.

Een belangrijke aanwinst voor het opsporen van kliermetastasen in de hals is de echografie. Cytologische punctie van halsklieren op geleide van het echografisch beeld levert zeer betrouwbare resultaten op. Hiermee kunnen klieren vanaf 5 mm. worden gepuncteerd.

De zeer slechte prognose van patiënten met een neusbijholten carcinoom die bij het eerste bezoek halskliermetastasen blijken te hebben, lijkt het vereenvoudigen van de N-classificatie tot twee categorieën, N0 (geen aanwijzingen voor kliermetastasen) en N1 (aanwijzingen voor kliermetastasen), te rechtvaardigen.

Tenslotte wordt in dit hoofdstuk een voorstel gedaan voor een nieuwe classificatie zowel voor carcinomen van de sinus maxillaris als voor carcinomen van de sinus ethmoidalis. De argumenten om tumoren van deze localisaties afzonderlijk te classificeren zijn:

1. het basisprincipe van de UICC en AJC – naarmate de tumor in grootte toeneemt wordt de prognose slechter en daarmee de T-categorie hoger – kan niet worden gehanteerd voor beide localisaties tesamen. Dit wordt duidelijk uit het volgende voorbeeld: een kleine tumor van de sinus ethmoidalis met uitbreiding in de apex orbitae heeft een slechtere prognose dan een grote tumor van de sinus maxillaris met uitbreiding in de mondholte.
2. de beide localisaties moeten door hun verhouding tot de omgevende structuren als aparte organen worden beschouwd.
3. de in de beide localisaties overwegende histologische typen, plaveiselcelcarcinoom en ongedifferentieerd carcinoom in de sinus maxillaris en adeno-carcinoom in de sinus ethmoidalis, lijken van invloed te zijn op de prognose.

De formulering van de classificaties is als volgt:

Sinus maxillaris

T1 tumor beperkt tot de sinus maxillaris

T2 tumor beperkt tot het complex van sinus maxillaris, sinus ethmoidalis en fossa nasalis (MEN-complex).

T3 tumor met uitbreiding buiten het MEN-complex in anterior, inferior en contralateraal gelegen structuren.

T4 tumor met uitbreiding buiten het MEN-complex in posterior, superior of lateraal gelegen structuren.

Sinus ethmoidalis

T1 tumor beperkt tot de sinus ethmoidalis

T2 tumor beperkt tot het MEN-complex

T3 tumor met uitbreiding buiten het MEN-complex in lateraal, posterior, superior of contralateraal gelegen structuren, met uitzondering van T4

T4 tumor in apex orbitae, sinus sfenoidalis met botaantasting, nasopharynx, transduraal.

N-classificatie:

N0 geen aanwijzingen voor halskliermetastasen

N1 aanwijzingen voor halskliermetastasen

M-classificatie: gelijk aan die van UICC en AJC

Stadiumindeling

Stadium I T1N0M0

Stadium II T2N0M0

Stadium III T3N0M0

Stadium IV T4N0M0

elke T, N1M0

elke T, elke N, M1

De waarde van de voorgestelde TNM-classificaties kan met het beperkte aantal eigen patiënten moeilijk worden nagegaan, maar zou wel kunnen worden getoetst in een prospectieve studie in meerdere instituten.

In hoofdstuk III wordt aan de hand van de literatuur (1970-1987) een aantal controversiële punten besproken, de stand van zaken opgemaakt over een aantal aspecten van de behandeling en worden de resultaten van de grotere series bestudeerd. Hierbij dient te worden bedacht dat vergelijken van resultaten van de behandeling van neusbijholtencarcinomen in de literatuur vrijwel onmogelijk is en niet meer kan geven dan een globale indruk. De belangrijkste redenen hiervoor zijn: het ontbreken van een algemeen geaccepteerde TNM-classificatie, de retrospectieve aard van vrijwel alle studies, het kleine aantal patiënten per studie, de verschillende tumorlocalisaties en de verschillende histologische typen waarover wordt gerapporteerd en de wisselende methoden waarmee de resultaten worden berekend.

Na 1970 spreekt de meerderheid van de auteurs zich uit voor een gecombineerde behandeling met radiotherapie en chirurgie.

Over pre-operatieve dan wel postoperatieve bestraling bestaat geen overeenstemming. Op grond van de literatuur is geen conclusie gerechtvaardigd over de superioriteit van een van beide methoden.

Electieve bestraling van de hals (N0) wordt door sommige auteurs afgeraden wegens de lage frequentie van optreden van halskliermetastasen, door anderen aanbevolen bij alle grote tumoren en door weer anderen aangeraden in geselecteerde gevallen. De resultaten met afwachten en zonodig chirurgie zijn nauwelijks slechter dan met electieve bestraling. Electieve bestraling van de hals bij alle patiënten lijkt dan ook niet gerechtvaardigd. De vraag of dit wel het geval

is in geselecteerde gevallen zoals tumorinfiltratie van de wang of processus alveolaris, kan op grond van de gegevens uit de literatuur niet worden beantwoord.

De prognose van patiënten met een halskliermetastase bij het eerste bezoek (N+) is zeer slecht. Hierover laat de literatuur geen twijfel bestaan. Sommige auteurs menen dan ook dat dergelijke patiënten palliatief dienen te worden behandeld. Desondanks kunnen sommige patiënten met intensieve behandeling worden gered. Zolang geen parameters bestaan om vast te stellen welke patiënt wel en welke geen baat heeft bij een behandeling, is het niet gerechtvaardigd de patiënt een curatieve behandeling te onthouden.

Grote eensgezindheid wordt in de literatuur gevonden over de indicaties voor een exenteratio orbitae. Röntgenologische aanwijzingen voor botaantasting van de bodem of mediale wand van de orbita zijn niet langer criteria om peroperatief te besluiten tot een exenteratio orbitae. Slechts bij uitgebreide tumorinfiltratie van de periorbita of bij tumorgroei door de periorbita, wordt een exenteratie van de orbita verricht.

Craniofaciale resecties bieden de mogelijkheid tumoren met uitbreiding naar en groei door de bodem van de voorste en middelste schedelgroeve, te reseceren. De resultaten die met deze resectie worden bereikt zijn goed, zeker als daarbij in aanmerking wordt genomen dat veel van de patiënten worden behandeld wegens een tumorrecidief.

Studies over chemotherapie voor maligne tumoren van de neusbijholten hebben alle betrekking op intra-arteriële toepassing van cytostatica (IAC), in combinatie met andere behandelingsmodaliteiten, meestal chirurgie en radiotherapie. De methode waarbij IAC wordt toegepast voorafgaande aan chirurgie en/of radiotherapie, lijkt geen betere resultaten op te leveren dan de combinatie van chirurgie en radiotherapie. Over de waarde van IAC met gelijktijdige radiotherapie zijn de meningen verdeeld. De resultaten die met deze, in grote lijnen gelijke, behandelingen worden bereikt, wisselen van 26,6% tot 76% 5-jaarsoverleving. De details van de behandelingen zijn echter niet gelijk. Zo bestaat verschil in de gebruikte cytostatica, de dosis en de wijze van toediening ervan. De dosis van de bestraling is evenmin gelijk in alle studies, terwijl bovendien de behandeling die na IAC en radiotherapie wordt toegepast, zeer verschillend is. Op grond van de gegevens uit de literatuur kan niet worden vastgesteld of IAC met gelijktijdige radiotherapie, als onderdeel van de behandeling, de prognose van patiënten met neusbijholtencarcinomen verbetert.

Het vergelijken van de behandelingsresultaten uit de literatuur is niet mogelijk. De redenen hiervoor zijn al eerder genoemd. De resultaten kunnen slechts dienen om een beeld te geven van wat in diverse instituten wordt bereikt.

De 5-jaarsoverlevingspercentages voor patiënten met tumoren van de sinus maxillaris variëren van 20% tot 38% in de publicatieperiode 1970-1980 en van 22% tot 54% in de publicatieperiode 1980-1987. Voor patiënten met tumoren van de sinus ethmoidalis varieert de 5-jaarsoverleving van 14,3% tot 67% in de periode 1970-1980 en van 25% tot 52% in de periode 1980-1987. De resultaten van de

behandeling van kleine tumoren (T1 en T2) zijn teleurstellend. In de meeste series blijft de 5-jaarsoverleving onder de 50%.

Voor het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis lijkt de differentiatiegraad van belang voor de prognose; de slecht gedifferentieerde tumoren hebben de slechtste prognose.

In hoofdstuk IV worden de resultaten van de behandeling in de periode 1960-1976 besproken. Om een groffe vergelijking met de resultaten in de periode erna (1976-1984) mogelijk te maken, worden de 98 patiënten die in aanmerking komen voor dit onderzoek verdeeld in een groep die met curatieve opzet is behandeld (85 pt) en een groep die palliatief is behandeld (13 pt). De overlevingspercentages in de diverse groepen zijn berekend volgens de methode van Kaplan en Meier, met correctie voor overlijden t.g.v. intercurrente ziekte. Bij de bespreking van de resultaten wordt de palliatief behandelde groep buiten beschouwing gelaten. Bij het berekenen van de overlevingspercentages zullen de resultaten in de palliatief behandelde groep wel in beschouwing worden genomen.

De belangrijkste reden van overlijden blijkt persisterende tumor aan het eind van de behandeling (tumorresidu) of een lokaal tumorrecidief te zijn. Voor patiënten met een tumorresidu (29%) was de prognose niet gunstig; meer dan de helft van deze patiënten is binnen 2 jaar overleden. Voor de patiënten die een lokaal tumorrecidief ontwikkelden (49%) was de prognose gunstiger; meer dan de helft van deze patiënten leefde langer dan 2 jaar en een kwart zelfs langer dan 10 jaar. Deze gunstige prognose blijkt voor een groot deel te danken aan de overleving van patiënten met een recidief van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis. Deze recidieven leidden vaak pas na vele jaren tot de dood. Een aantal van de patiënten (6/15) met een lokaal recidief van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis werd hiervoor behandeld volgens de methode van Sato. De gemiddelde overlevingsduur, na het optreden van het recidief, van deze 6 patiënten was 78 maanden; voor de 9 patiënten die op een andere manier werden behandeld was dit 48 maanden.

De prognose van patiënten met halskliemetastasen bij het eerste bezoek (9%), was zeer slecht; op één na overleden deze patiënten binnen 18 maanden. Patiënten bij wie zich in de loop van de ziekte een halskliemetastase ontwikkelde (24%), bleken eveneens een slechte prognose te hebben; het merendeel overleed binnen 2 jaar en geen van deze patiënten leefde langer dan 3 jaar. Bij de meeste van hen bestond tevens een lokaal recidief en/of een metastase op afstand.

Alle patiënten die een metastase op afstand ontwikkelden (31%), overleden korte tijd na het manifest worden van de metastase.

De overlevingspercentages die in deze periode werden bereikt (tabel IV.20, figuur IV.2) zijn in overeenstemming met de in de literatuur voorkomende percentages in vergelijkbare perioden. De resultaten van de behandeling van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis lijken niet te verschillen van die van het plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris (tabel IV.21, figuur IV.3).

Visusdaling was de belangrijkste complicatie van de behandeling. Deze trad enkele jaren na een volledige dosis bestraling op bij 11% van de patiënten.

In hoofdstuk V worden de behandelingsmethode van Sato en onze resultaten daarmee bereikt, beschreven.

Per 1 januari 1976 werd een prospectief onderzoek gestart naar de waarde van de behandeling volgens Sato.

Van januari 1976 tot januari 1984 kwamen 83 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom, ongedifferentieerd carcinoom of adenocarcinoom in aanmerking voor het onderzoek. Om verschillende redenen werden 15 patiënten niet volgens de methode van Sato behandeld. De patiënten zijn verdeeld in een groep "Sato" (68 pt.) en "niet Sato" (15 pt.); de patiënten in de groep Sato zijn alle protocolair behandeld. Bij het bespreken van de resultaten zal de groep "niet Sato" buiten beschouwing worden gelaten. Bij het berekenen van de overlevingspercentages zal deze groep echter wel in beschouwing worden genomen. De actuariële overleving van de diverse groepen is berekend volgens de methode van Kaplan en Meier, met correctie voor overlijden t.g.v. intercurrente ziekte.

In figuur V.1 is de behandeling schematisch weergegeven. Na 2x2 Gy voorbestraling vindt operatie in narcose plaats. Chirurgie bestaat uit een exploratie van de neusbijholten via de voorwand van het antrum, waarbij zoveel mogelijk tumor wordt verwijderd. Op die plaatsen waar tumor is verwijderd wordt 5-fluorouracil (5-FU) creme aangebracht. De holte wordt gevuld met tetracycline gazen. De postoperatieve behandeling bestaat uit 5x2 Gy nabestraling en frequent, 2-3 maal per week, verwijderen van necrotisch materiaal uit de operatieholte, gevolgd door opnieuw aanbrengen van 5-FU creme en tetracycline gazen. De locale behandeling (necrotomie, 5-FU creme, tetracycline gazen) wordt poliklinisch tweemaal per week voortgezet gedurende vier weken. In de 5e en 6e week wordt de operatieholte in narcose geïnspecteerd. De holte wordt gedurende 8 weken opgevuld gehouden met tetracycline gazen, om een permanente opening in de voorwand van de kaakholte te houden voor behandeling en controle.

Met de primaire behandeling blijkt 44% van de patiënten tenminste 24 maanden tumorvrij te blijven. Het merendeel van deze patiënten is afkomstig uit de groep adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis. Indien deze laatste groep buiten beschouwing wordt gelaten blijkt dat 78% van de patiënten een aanvullende behandeling nodig hebben. Het locale tumorresidu (25%) kan met succes worden behandeld.

Tot deze groep behoren niet alleen de patiënten bij wie 4-6 weken na de behandeling nog tumor wordt aangetoond, maar ook de patiënten bij wie op grond van de primaire tumoruitbreiding (fossa pterygopalatina, fossa infratemporalis, weke delen wang) het effect van de behandeling moeilijk is te beoordelen, ook al wordt macroscopisch en microscopisch geen tumor aangetoond. De behandeling bestaat uit chirurgisch verwijderen van het residu, voortzetten van de locale behandeling en aanvullende radiotherapie tot 66-70 Gy. De geschatte 2- en 5-jaarsoverleving van deze groep patiënten is resp. 63% en 55%.

Het locale tumorrecidief (26%) wordt behandeld met chirurgisch verwijderen, locale behandeling en/of aanvullende radiotherapie. De actuariële 2- en 5-jaars-overleving na het optreden van het recidief, voor deze groep patiënten is resp. 46% en 20%. De drie patiënten met een recidief van het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis werden lokaal vrij van tumor en zijn in leven.

In tabel V.23 wordt de locale controle (minimaal 24 maanden) in de beide perioden vergeleken: 21% voor 1976 en 49% na 1976. De locale controle lijkt in de tweede periode (1976-1984), waarin de methode van Sato is toegepast, beter dan in de eerste periode (1960-1976). Wel valt op dat de winst in de tweede periode grotendeels is te danken aan de resultaten in de groep adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis.

De patiënten met halskliermetastasen bij het eerste bezoek (4%) zijn allen overleden ten gevolge van persisterende locale en/of regionale tumorgroei.

Patiënten met later optredende halskliermetastasen (13%) hebben een zeer slechte prognose als tevens een lokaal tumorrecidief en/of metastasen op afstand aanwezig zijn. Als dit niet het geval is lijkt met een radicale halsklierdissectie, eventueel gevolgd door radiotherapie op indicatie, een langdurige tumorvrije overleving te kunnen worden bereikt. Vergelijken we de percentages van de secundair optredende halskliermetastasen in de beide perioden (tabel IV.15 en tabel V.14) dan lijkt het percentage in de eerste periode hoger dan in de tweede periode: 24% en 13%. Ook hier lijkt dit verschil veroorzaakt door de afwezigheid van het optreden van halskliermetastasen bij het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis in de tweede periode.

Een metastase op afstand leidde bij de meeste patiënten snel, binnen 12 maanden, tot de dood. Toch kan bij enkele patiënten met een metastase op afstand (long 2 pt., skelet 1 pt.), bij wie aanvankelijk geen locale en/of regionale tumor kon worden aangetoond, met radiotherapie een langere overleving worden bereikt. Vergelijking van de percentages in de beide perioden (tabel IV.18 en tabel V.16) laat zien dat dit in de eerste periode hoger is dan in de 2e periode: 31% vs 16%.

Manipuleren van de tumor, zoals dit gebeurt bij de behandeling volgens Sato, lijkt dan ook niet te leiden tot een hoger percentage metastasen in de hals of op afstand.

De geschatte 2- en 5-jaarsoverleving voor de totale groep (83%) is resp. 71% en 58% (tabel V.18 ; figuur V.4). Voor de patiënten die protocolair zijn behandeld (68 pt) is dit 80% en 66%, voor protocolair behandelde patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de sinus maxillaris (21%) 75% en 53% en voor protocolair behandelde patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis 100% en 96% (tabel V.19, figuur V.5). Opvallend is hier het zeer hoge percentage 5-jaars-overleving voor patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis.

Complicaties treden na de primaire behandeling nauwelijks op. Bij twee patiënten, die wegens een lokaal tumorresidu met radiotherapie en chemotherapie werden behandeld, trad ernstige necrose van huid en bot op. Bij een patiënt, lijdend aan diabetes mellitus, ontstond enkele jaren na de volledige bestraling een dubbelzijdige blindheid.

De kwaliteit van het leven na de behandeling volgens de methode van Sato wordt positief beïnvloed door het feit dat spreken, kauwen en slikken door de behandeling slechts zelden worden beïnvloed en een exenteratio orbitae weinig frequent wordt uitgevoerd. De morbiditeit wordt nadelig beïnvloed door de pijn die, voornamelijk de eerste week, inherent is aan de behandeling. Daarnaast is de frequente, intensieve behandeling gedurende vier weken voor veel patiënten een niet geringe belasting, hoewel de behandeling in het algemeen goed wordt verdragen. Hierbij speelt het vooruitzicht op een gunstige prognose, vooral bij patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis, een belangrijke rol.

In hoofdstuk VI worden de resultaten die in de beide behandelingsperioden (1960-1976, 1976-1984) zijn bereikt, vergeleken. Omdat bij de vergelijking gebruik wordt gemaakt van een historische controlegroep dient deze vergelijking te worden voorafgegaan door enige correcties. Hiervoor wordt het overlevingsregressiemodel volgens Cox gebruikt. In dit model kunnen de sterfterisico's in twee patiëntengroepen worden vergeleken, waarbij wordt gecorrigeerd voor factoren die de overlevingskans beïnvloeden (bv. T-categorie, histologie, geslacht). Tevens biedt het model de mogelijkheid om te toetsen of de sterfterisico's significant van elkaar verschillen. Wij hebben gekozen voor een vergelijking van de totale groepen vóór en na 1976. Hiermee wordt voorkomen dat door het opsplitsen in subgroepen het aantal patiënten per groep te klein wordt om een eventueel verschil te kunnen aantonen. Ook wordt daarmee het risico vermeden dat ten onrechte gewicht wordt toegekend aan een toevallig aanwezig verschil in een van de subgroepen. Bovendien vermijden we het probleem van "bias" door selectie van patiënten, zoals die bij een indeling in curatief en palliatief zou kunnen bestaan. Met het overlevingsregressie model volgens Cox wordt dan gevonden dat voor de sinus maxillaris de 5-jaarsoverlevingspercentages vóór en na 1976 niet statistisch significant verschillen, al is na 1976 het sterfterisico 0.65 kleiner dan in de periode vóór 1976 (tabel VI.4). Voor de sinus ethmoidalis blijken de 5-jaarsoverlevingspercentages vóór en na 1976 statistisch significant te verschillen (tabel VI.4). Verdere analyse laat zien dat voor patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis het verschil tussen de 5-jaarsoverlevingspercentages in de beide perioden (vóór 1976 36%, na 1976 86%) statistisch significant is (tabel VI.5).

De behandelingsmethode volgens Sato lijkt dan ook bij uitstek geschikt voor het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis. De behandelingsresultaten voor carcinomen van de sinus maxillaris dienen te worden verbeterd.

In hoofdstuk VII wordt aandacht besteed aan de mogelijke immunologische achtergronden van de behandeling volgens Sato. Daarbij zal vooral aandacht worden besteed aan de immuunstimulatie met cytostatica. Hoewel behandeling met cytostatica in het algemeen leidt tot immunosuppressie, is zowel bij dieren als bij de mens aangetoond dat een eenmalige systemisch toegediende dosis cytostatica (bv cyclofosfamide, methotrexaat, 5-FU), een versterking geeft van de vertraagde overgevoelighedsreactie. Deze immuunstimulatie kan niet alleen worden aangetoond met het contactallergeen dinitrochlorobenzeen (DNCB),

maar ook met andere antigenen, waaronder tumorantigenen. Als verklaring voor dit fenomeen wordt aangenomen dat de cytostatica, door relatieve eliminatie van suppressorcellen, een relatieve toeneming veroorzaken van de T-effectorcellen, gericht tegen het aangeboden antigeen. In het diemodel is inmiddels aangetoond dat immuunstimulatie ook kan worden bereikt met locale applicatie van cytostatica. Dit effect wordt verklaard door selectieve eliminatie van suppressorcellen in de drainerende lymfklieren o.i.v. het cytostaticum, terwijl de proliferatie van T-effectorcellen in de paracorticale regio niet wordt gestoord, omdat hier geen effectieve dosis wordt bereikt. Niet alle cytostatica hebben bij locale toediening in het diemodel een even sterke immuunstimulerende werking; cisplatinum en etoposide geven een sterk effect, 5-FU en methotrexaat zijn zwak werkzaam.

Het gunstige effect van locale cytostatica werd ook aangetoond bij dieren met hepatomen. Het lijkt op grond van de beschreven resultaten aannemelijk dat het immuunsysteem, onder de juiste omstandigheden, in staat is tumorcellen te elimineren.

De behandelingsmethode volgens Sato voldoet in meerdere opzichten aan de voorwaarde van de juiste omstandigheden: tumorreducerende chirurgie, radiotherapie in een lage, waarschijnlijk niet immuunsuppressieve dosis en locale toepassing van cytostatica. Het feit dat adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis zeer goed lijken te reageren op deze vorm van behandelen zou kunnen worden verklaard door de sterkere antigene werking van deze merendeels chemisch (houtstof) verwekte tumoren; hierdoor zouden adenocarcinomen geschikter zijn voor een immunotherapeutische benadering.

Voor de behandeling van plaveiselcelcarcinomen en ongedifferentieerde carcinomen van de neusbijholten, die met de methode van Sato minder gunstige resultaten opleveren dan de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis, is het wellicht nuttig de locale behandeling met 5-FU frequenter en langduriger toe te passen. Ook is het een overweging waard 5-FU te vervangen door het in het diemodel effectievere cisplatinum of etoposide.

Omdat de drainerende lymfeklieren een belangrijke rol spelen bij het tot stand komen van de immuunstimulatie met locale cytostatica, is de behandeling van de hals een belangrijke zaak geworden. Electieve bestraling lijkt dan ook niet aan te bevelen. Wanneer reeds lymfekliermetastasen bestaan, lijkt het zinvol de aangedane klier(en) te excideren (lumpectomie) en de lymfeklieren die mogelijk nog in staat zijn bij te dragen aan de immuunstimulatie, te sparen.

Zou ooit aannemelijk kunnen worden gemaakt of kunnen worden aangetoond dat de adenocarcinomen van de sinus ethmoidalis chemisch worden verwekt en dat deze tumoren zich beter lenen voor een immunotherapeutische benadering dan andere, "spontaan" optredende tumoren, dan zou het principe van deze behandelingsmethode volgens Sato kunnen worden toegepast bij tumoren van andere organen, die mogelijk ook chemisch worden verwekt, zoals carcinomen van de long (roken?) en van de tractus digestivus (voeding?).

In hoofdstuk VIII wordt een aantal aanbevelingen gedaan over de diagnostiek, de klinische classificatie en de behandeling.

- Bij alle patiënten die worden onderzocht wegens een maligne tumor van de neusbijholten dient computertomografie met coupes in het transversale en coronaire vlak te worden verricht.
- Biopteren of het verrichten van een proefexploratie via de voorwand van de sinus maxillaris dient te worden vermeden. In vele gevallen leidt dit tot infiltratie van tumor in de wang.
- Voor het vaststellen van de primaire tumoruitbreiding dient tenminste computertomografie te worden gebruikt.
- De waarde van de voorgestelde TNM-classificatie voor de sinus maxillaris en de sinus ethmoidalis dient te worden getest in een prospectieve studie, in meerdere instituten.
- De waarde van de behandeling volgens Sato voor patiënten met een adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis, dient te worden getest door toepassing van de methode in meerdere instituten, het liefst in een gerandomiseerd onderzoek.
- De resultaten van de behandeling van patiënten met een neusbijholten-carcinoom, uitgezonderd het adenocarcinoom van de sinus ethmoidalis, dienen te worden verbeterd. Hiertoe wordt door ons een prospectieve studie gestart, waarbij de tot nu toe toegepaste behandeling op twee punten wordt veranderd:
 1. op de dag van operatie een eenmalige intraveneuze dosis cyclofosfamide
 2. 5-FU creme wordt vervangen door etoposide creme.

Summary

The results of treatment of patients with carcinoma of the paranasal sinuses remain disappointing, in spite of improvement in the field of radiotherapy and surgery.

In this thesis the results of a prospective study, performed to evaluate the therapy according to Sato for patients with the carcinoma of the paranasal sinuses, are described. This method of treatment was started in January 1976 in Rotterdam (it is described in detail in chapter V). The major emphasis of this study is on the comparison of the survival of patients treated in the period from 1960 to 1976 and that of the period from 1976 to 1984.

Chapter I describes the evolution of the treatment of Sato, from the conventional treatment to the method with a low dose of irradiation, debulking surgery, local application of cytostatics and frequent removal of necrotic material (fig.I.1). For this study only patients with squamous cell carcinoma, undifferentiated carcinoma and adenocarcinoma of the maxillary and ethmoid sinus are considered.

The main objective of this study is to verify the hypothesis that the treatment according to Sato results in improved survival compared with the treatment previously used. At the same time we study if manipulation of the tumor will cause a higher percentage of local recurrences, and regional and distant metastases. Besides we try to elucidate the background of this new treatment.

Chapter II studies the TNM classification for paranasal sinus cancer. The fact that no generally accepted TNM classification exists for this site is one of the major obstacles to a reliable comparison of results of treatment in the literature. The TNM classification of the AJC, JJC, Lederman, Harrison and the IGR (Institut Gustave Roussy) are discussed.

On account of the literature the prognostic value of the classification of the AJC, JJC and IGR can be assessed. These classifications show a gradient in survival: the best survival for T1-tumors, the worst for T4-tumors. However, no statistical significant difference in survival is mentioned for the different T-categories.

For many years tomography was the mainstay of assessment of tumor extension, but did not provide images that allowed a reliable clinical classification to be made. Tomography has been replaced by computed tomography, which in literature is considered by all authors as superior to tomography in the assessment of extension of carcinomas of the paranasal sinuses. Therefore CT should be the minimum requirement for assessment of the T-category. Scans in the transverse and coronal plane are essential.

Ultrasound scanning in combination with fine needle aspiration proved highly effective for detection of regional lymph node metastases.

The very poor prognosis for patients with a carcinoma of the paranasal sinuses presenting with a lymph node metastasis, irrespective of size, number or

fixation seems to justify a simplification of the N-category to two categories: N0 (no evidence of involvement) and N1 (evidence of involvement).

A new classification for carcinoma of the maxillary sinus and for carcinoma of the ethmoid sinus is proposed. The arguments for separate classifications are:

1. considering the two locations, tumor extension beyond the organ of origin implies a different prognosis e.g. a small tumor of the ethmoid sinus with extension into the apex of the orbit carries a worse prognosis than a large tumor of the maxillary sinus with extension into the mouth
2. the relation to the surrounding structures makes it reasonable to consider these sinuses as separate organs
3. the predominant histologic types in the two locations – squamous cell carcinoma in the maxillary sinus and adenocarcinoma in the ethmoid sinus – seem to influence the prognosis.

Proposed T-classification

Maxillary sinus

T1 tumor limited to the maxillary sinus

T2 tumor limited to the complex of maxillary sinus, ethmoid sinus and nasal fossa (MEN complex)

T3 tumor with extension beyond the MEN complex to either anterior, inferior or contralateral structures

T4 tumor with extension beyond the MEN complex to either posterior, superior or lateral structures.

Ethmoid sinus

T1 tumor limited to the ethmoid sinus

T2 tumor limited to the MEN complex

T3 tumor with extension beyond the MEN complex to either lateral, posterior, superior or contralateral structures, with exception of T4

T4 tumor invading the apex of the orbit, sphenoid sinus with bony destruction, nasopharynx, brain

Proposed N-classification:

N0 no evidence of regional lymph node involvement

N1 evidence of regional lymph node involvement

Proposed stage grouping:

stage I T1N0M0

stage II T2N0M0

stage III T3N0M0

stage IV T4N0M0

any T, N1M0

any T, any N, M1

In chapter III selected topics are discussed in the light of the literature (1970-1987). It is important to realise that comparison of results in the literature is nearly impossible and cannot give more than a rough impression.

Since 1970 the majority of authors regard a combination of radiotherapy and surgery as the treatment of choice for carcinoma of the paranasal sinuses. No consensus exists about whether pre- or postoperative irradiation is superior.

Elective irradiation of the negative neck (N0) is advised by some authors in case of large primary tumors, by others for selected cases. But the majority of authors discourage elective irradiation because of the low frequency of occurrence of lymph node metastases. The results of wait and see are equivalent to elective irradiation. It seems not to be justified to irradiate the neck of all patients.

The dismal prognosis for patients with regional metastases at presentation (N+) raises the question whether these patients should be submitted to extensive treatment at all. As long as some of these patients can be saved with extensive treatment, and we do not have parameters to predict which patient will profit of treatment and which one will not, it seems not justified to deny the patient a curative treatment.

Complete agreement is found in the literature about the indications for orbital exenteration. Only in case of gross tumor invasion of the orbital periosteum at surgery, the eye is sacrificed. Radiographic evidence of bone destruction of the orbit alone is no longer sufficient to warrant orbital exenteration.

Craniofacial resections offer the possibility to resect tumors which have extended to the base of the skull. The results are good, considering the fact that many patients undergoing craniofacial resections were otherwise hopeless cases.

All studies about chemotherapy for paranasal sinus cancer concern intra-arterial chemotherapy (IAC) in combination with other modalities. IAC preceding surgery and/or radiotherapy seems not to yield better results than a combined treatment with radiotherapy and surgery. The value of IAC with simultaneous radiotherapy as part of the treatment is difficult to determine.

The 5-year survival rates achieved with broadly the same treatment schedules vary from 26% to 76% (table II.1). However, there are differences in the used cytostatic agents, in the dose and the frequency of administration of these agents, the dose of irradiation and the treatment following IAC and radiotherapy. Study of the literature does not allow conclusions about the value of IAC and simultaneous radiotherapy.

The 5-year survival for patients with carcinoma of the maxillary sinus varies from 20% to 38% in the period of publication 1970-1980, and from 22% to 54% in the period 1980-1987 (table III.2). For the ethmoid sinus the 5-year survival varies from 14,3% to 67% in the period 1970-1980 and from 25% to 52% in the period 1980-1987 (table III.3). For the adenocarcinoma of the paranasal sinuses the histological differentiation seems to influence the prognosis: poorly differentiated adenocarcinoma carries the worst prognosis.

In chapter IV we discuss the results of treatment in Rotterdam in the period 1960-1976. Of the 98 patients included in this study, 85 patients were treated with curative intent and 13 patients with palliative intent. The results in this chapter concern 85 patients (curative group), except for the survival rates which are calculated for the total group as well. The survival rates are calculated according to the method of Kaplan and Meier with correction for death due to intercurrent disease. The main cause of death was failure to control the growth of local tumor.

Tumor residue (29%) carries a bad prognosis: more than half of these patients died within 24 months (table IV.10). Treatment of local tumor recurrence (49%) resulted in tumor free survival for at least 2 years in more than half of the patients and for 10 years or more in one fourth of these patients.

The favourable prognosis for patients with a local tumor recurrence is caused by the survival of patients with a local recurrence of an adenocarcinoma of the ethmoid sinus (table IV.13). Of 15 patients with a local recurrence of the adenocarcinoma of the ethmoid sinus after conventional treatment, 6 were treated according to the method of Sato. The mean survival of these 6 patients was 78 months; for the 9 patients who were treated otherwise, the mean survival was 48 months.

The prognosis for patients presenting with lymph node metastases (9%) was very poor; 8 of the 9 patients died within 18 months. The majority of patients with regional metastases occurring during follow up (24%), died within 24 months; none of them lived longer than 36 months. (table IV.17).

Patients who developed distant metastasis (31%) all died within one year after manifestation of metastasis.

The survival rates achieved in the studied period (1960-1976) are not different from the results in literature for the same period (table IV.20). The results for adenocarcinoma of the ethmoid sinus seem to be similar to the results for squamous cell carcinoma of the maxillary sinus (table IV.21).

Partial or complete loss of vision after a full dose of irradiation, seen in 11% of the patients, was the main complication of treatment.

Chapter V describes the treatment of Sato and the results we achieved with this method in Rotterdam in the years 1976-1984. Of the 83 patients included in this study, 68 patients were treated according to the Sato therapy regimen and 15 patients were treated not according to protocol (because of treatment prior to referral or palliative treatment). The results described in this chapter concern the 68 patients ("Sato group"), except for the survival rates which are calculated for the total group as well.

The survival is calculated according to the method of Kaplan and Meier with correction for death due to intercurrent disease.

Figure V.1 gives an outline of the treatment of Sato. After 2 x 2 Gy preoperative radiotherapy, surgery in general anaesthesia takes place. The paranasal sinuses are approached through the anterior wall of the maxillary sinus. All sinuses and the nose are meticulously cleaned, removing as much tumor as possible. To those places where tumor may have remained 5-fluorouracil (5-FU) cream is applied.

The cavity is packed with gauze impregnated with tetracycline ointment. Postoperative treatment consists of 5 x 2 Gy radiotherapy, frequent (2-3 times a week) removal of necrotic tissue (necrotomy), application of 5-FU cream and packing with gauze. This is done without general anaesthesia. Local treatment (i.e. removal of necrotic tissue, application of 5-FU cream and packing of the cavity) is continued twice a week for 4 weeks. This is followed after 5-6 weeks by an inspection of the cavity with multiple biopsies in general anaesthesia. The packing with gauze is continued for 8 weeks. This pack prevents closure of the defect of the anterior wall of the maxillary sinus, thus providing a permanent entrance into the sinus for inspection and treatment.

With the primary treatment 44% of the patients remain free of tumor for at least 24 months. The majority of these patients had an adenocarcinoma of the ethmoid sinus (table V.8).

Tumor residue (25%) can be treated successfully. In this group not only patients with histologically confirmed tumor 4-6 weeks after treatment are considered, but also patients with extension of the tumor to regions where the effect of treatment cannot be easily determined, even if after treatment no tumor can be found. Treatment of tumor residue consists of surgical removal, continuation of local treatment and/or additional radiotherapy to 66-70 Gy. The estimated 2- and 5-year survival rate is 63% and 55%, respectively (table V.10).

Local tumor recurrence (26%) is treated with surgical removal, local treatment and/or additional radiotherapy. The estimated 2- and 5-year survival rate after the occurrence of the local tumor recurrence is 46% and 20%, respectively (table V.13).

Local control (minimum 24 months) in the first (1960-1976) and second (1976-1984) period is 21% and 49%, respectively (table V.23). The results in the second period are clearly influenced by the very good local control achieved in patients with adenocarcinoma of the ethmoid sinus.

All patients presenting with regional metastasis (4%) died because of persisting local or regional growth of tumor.

In patients with subsequent metastases in the neck (13%), prognosis depends on the presence or absence of local or distant tumor. In 3 patients without local or distant tumor, a lengthened tumor free survival could be achieved with a radical neck dissection followed by radiotherapy on indication. Prognosis is poor if simultaneous local recurrence and/or distant metastasis is found. Comparison of the percentage of subsequent occurrence of lymph node metastasis shows that this seems to be higher in the first period (1960-1976) than in the second (1976-1984): 24% vs 13% (table IV.15, table V.14). This difference seems to be caused by the absence of development of lymph node metastasis in patients with adenocarcinoma of the ethmoid sinus in the second period.

Most patients with subsequent distant metastasis died within 12 months. Nevertheless, in a few patients with distant metastasis (lung 2 pts, bone 1 pt) without apparent local or regional disease, life could be prolonged with some years with radiotherapy. Comparison of the percentages of subsequent distant

metastasis in the two periods, shows that this seems to be higher in the first period: 31% vs 16% (table IV.18, table V.16).

Manipulation of the tumor, as occurs with the treatment of Sato, apparently does not increase the risk of regional or distant metastasis.

The estimated 2- and 5-year survival rate for the total group (83 pts) is 71% and 58% respectively (table V.18, fig. V.4). For patients treated according to protocol (68 pts) the 2- and 5-year survival rate is 80% and 66%, respectively; for patients with squamous cell carcinoma of the maxillary sinus (21 pts) 75% and 53%, respectively and for patients with adenocarcinoma of the ethmoid sinus (27 pts) 100% and 96%, respectively (table V.19, fig. V.5).

Complications after primary treatment are rare. In two patients, treated with radiotherapy and chemotherapy for local tumor recurrence, necrosis of skin and bone occurred. One patient, suffering from diabetes mellitus, had complete loss of vision in both eyes two years after radiotherapy (70 Gy).

Quality of life after treatment is good because speaking, chewing and swallowing are not or only slightly hampered. The frequent and intensive treatment during four weeks is a burden for many patients. Nevertheless, this treatment is well tolerated by most patients.

In chapter VI the results achieved in both periods are compared. Because this is a historical control study, the comparison needs some correction. This is accomplished by use of the Cox regression model. To avoid bias by small groups or selection of patients, we compare the results of all patients in the first and second period.

With the Cox model we find that the 5-year survival rate for patients with carcinoma of the maxillary sinus does not show a statistically significant difference in both periods (table VI.4). For carcinoma of the ethmoid sinus the difference between 5-year survival rates in both periods is statistically significant (table VI.4). Further analysis within the group of carcinoma of the ethmoid sinus shows that for patients with adenocarcinoma the difference between 5-year survival rates in both periods is statistically significant (table VI.5). Treatment according to Sato seems to be the pre-eminent therapy of adenocarcinoma of the ethmoid sinus. Results of treatment of carcinoma of the maxillary sinus should be improved.

In chapter VII we describe possible immunological backgrounds of the treatment of Sato, with emphasis on stimulation of the immune system with chemotherapy.

Under restricted conditions chemotherapy can result in strong potentiation of T-effector function by preferential elimination of suppressor cells. Recently it was demonstrated in the animal model that immunopotentiality can also be obtained by local administration of cytostatic drugs. This effect can be explained by a selective elimination of suppressor cells in the draining lymph nodes, resulting in a proliferation of T-effector cells in the paracortical area. Strong immunopotentiality was found with cisplatin and etoposide, while 5-FU and methotrexate were less effective. The favourable effect of local chemotherapy

also could be shown in tumor-bearing animals. On the basis of these findings it seems plausible that the immune system, under the right circumstances, is able to eliminate tumor cells.

The treatment of Sato seems to meet the conditions of the right circumstances: tumor cell reduction by debulking, radiotherapy in a probably non-immunosuppressive dose and local administration of cytostatic drugs.

A possible explanation for the better results of adenocarcinoma of the ethmoid sinus could be the fact that chemically induced tumors (wood dust), presuming that this is the case, are more suitable for immunotherapy.

For treatment of squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma of the maxillary sinus, it might be useful to increase the frequency and to prolong the period of local application of 5-FU cream. Also under consideration is the replacement of 5-FU by cisplatin or etoposide.

Because the draining lymph nodes play an important role in the establishment of immunopotentiality with local chemotherapy, elective irradiation of the neck seems not to be recommendable.

When it can be made plausible that adenocarcinoma of the ethmoid sinus is induced by chemical agents and that these tumors are more suitable for an immunotherapeutic approach than "spontaneously" originating tumors, then it could be possible to apply the principles of the treatment of Sato to tumors of other organs with possible chemical origin like cancer of the lung (smoking?) or of the digestive tract (food?).

In chapter VIII the following suggestions are given:

- For the evaluation of carcinoma of the paranasal sinuses computed tomography with sections in the transverse and coronal plane should be performed
- Biopsy or exploratory antrostomy via the anterior wall of the antrum should be avoided, because of the high risk of subsequent infiltration of tumor in the soft tissue of the cheek
- CT should be prescribed as the minimum requirement for assessment of the T-category in carcinoma of the paranasal sinuses
- The value of the proposed TNM classification for the maxillary sinus and the ethmoid sinus should be evaluated in a prospective, multicenter study
- The value of the treatment of Sato for patients with adenocarcinoma of the ethmoid sinus should be evaluated in a multicenter study, preferably a randomized study
- The results of treatment of carcinoma of the paranasal sinuses, with exception of adenocarcinoma of the ethmoid sinus, should be improved.

For this purpose we start a prospective study; the hitherto used treatment will be changed on two points:

1. addition of one intravenous dose of cyclophosphamide (300 mg./m²) on the day of surgery
2. 5-FU cream is replaced by etoposide cream.

(東京大学の名誉教授佐藤靖雄の指導と元助教授小林武夫の協力に敬意を表して)

副鼻腔癌の治療成績は、放射線治療と手術治療が進歩した現在でも満足すべきものではない。本論文では、佐藤(東京大学)に基づく治療法の成績をのべる。この治療法は1976年1月から始められた。

第一章では、佐藤の方法が従来からあった大量放射線照射および根治手術から始まり、小量照射、減量手術、制癌剤の局所使用の三者併用療法に加えて壊死部の除去を頻回に反復することを追加する方法に進んだことを示した(fig 1.1.)。上顎洞および篩骨洞の扁平上皮癌、未分化癌、腺癌の症例のみが検討された。本研究の主目的は、佐藤法が生存率を改善したとする仮説を実証することにある。同時に、局所操作が局所再発、所属リンパ節転位、遠隔転移を増加させるかどうかについても検討した。さらに、本治療法の根拠を明確にした。

第二章は、副鼻腔癌のTNM分類をとり扱った。AJC、JJC、Lederman、HarrisonおよびGustave Roussy研究所の分類につき検討した。T-カテゴリーの判定には、前額断および水平断のコンピューター断層法が最小限必要であることを述べた。超音波断層と極小口径針による吸引採取をともに行えば、リンパ節転移の発見には非常に有効であることが証明された。上顎洞癌および篩骨洞癌のそれぞれの分類法が提唱された(英文抄録を見よ)。

第三章は、いくつかの問題を選び、文献的に(1970-1987)検討した。以下の結論が得られた。殆どの著者が手術、放射線治療の併用療法を推奨している。術前照射がよいか、術後照射がよいかという点では一致していない。頸部の選択的照射は妥当でないとしている。現時点では所属リンパ節転移があるからといって、根治治療を行わないのは妥当ではない。レントゲン写真にて眼窩にのみ骨破壊がみられる例では、眼球摘出まで行うことはない。頭蓋顔面骨を切除するアプローチを用い、頭蓋底にまで進展した腫瘍を切除することが可能となった。動脈内薬剤注入法を放射線治療と同時に行うことの有効性については意見の一致がみられない。腺癌については組織学的所見が予后を左右する。

第四章では、1960-1976年の時代の治療法とその成績に検討を加えた。腫瘍の局所残存、および局所再発が、治療が不成功であったことの大きな原因であった。上顎洞の扁平上皮癌の治療成績は篩骨洞の腺癌のそれと同じであった。この時期の成績は同時代の文献にみられる成績と異なるところはみられなかった。

第五章は、佐藤法を詳述し、ロッテルダム大学でこの方法を応用した1976-1984年の期間に得られた成績をのべた。腫瘍に直接手術その他の侵襲を加えることは所属リンパ節、遠隔転移の危険をますとは考えられない。我々の治療法での5年生存率は66%である。上顎洞扁平上皮癌では53%、篩骨洞腺癌では96%であった。合併症発生率はきわめて低かった。治療中および治療後の患者の生活の質は高かった。

第六章では、二つの期間（1960-1976、1976-1984）の成績をコックスの回帰モデルと比較した。次の結論を得た。上顎洞癌の二つの時期における生存率には有意な差はなかった。篩骨洞の癌では差は有意であった。佐藤法は篩骨洞腺癌に特に有効であった。

第七章では佐藤法の免疫学的背景についてのべた。強調すべき点は局所の制癌剤が免疫能を亢進することである。これらのデータにより、副鼻腔癌の予向を改善することが可能と考えられた。

第八章は、副鼻腔癌の診断、分類、治療につき、いくつかの提案を行った。

ADDENDUM

TNM-classificatie

Zeer recent (augustus 1987) is de 4e editie verschenen van de TNM-classificatie van maligne tumoren van de UICC. Zoals was aangekondigd (zie hoofdstuk II.1.1) zijn de voorschriften voor classificatie en indeling in stadia geheel identiek met die van de 3e editie (1987) van de AJC.

Dit betekent dat de UICC thans een classificatie hanteert voor carcinomen van de sinus maxillaris. Voor het vaststellen van de T- en N-categorieën zijn voorgeschreven ("procedures for assessment", voorheen genoemd, "minimum requirements for assessment"): "physical examination and imaging." De kaakholtte wordt door de lijn van Ohngren (zie hoofdstuk II.1.2) verdeeld in een suprastructuur en een infrastructuur; de suprastructuur omvat de benige achterwand van de achterste helft van de benige bovenwand, de infrastructuur omvat de andere benige wanden van de kaakholtte.

De T-categorieën zijn als volgt gedefinieerd:

T1 Tumour limited to the antral mucosa with no erosion or destruction of bone

T2 Tumour with erosion or destruction of the infrastructure (see anatomical division above) including the hard palate and/or the middle nasal meatus

T3 Tumour invades any of the following: skin of cheek, posterior wall of the maxillary sinus, floor or medial wall of orbit, anterior ethmoid sinus

T4 Tumour invades the orbital contents and/or any of the following: cribriform plate, posterior ethmoid or sphenoid sinuses, nasopharynx, soft palate, pterygo-maxillary or temporal fossae, base of skull.

De N-categorieën voor hoofd-halstumoren zijn als volgt gedefinieerd:

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension

N2 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension, or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, or bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.

N2a Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension

N2b Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension

N2c Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension.

N3 Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension.

De definities van de M-categorieën zijn niet veranderd. De stadium indeling is die welke tot nu toe door de AJC wordt gebruikt.

De T-classificatie van carcinomen van de sinus maxillaris, die thans door de UICC en AJC wordt gehanteerd, is niet wezenlijk verschillend van de T-classificatie die tot nu toe door de AJC wordt voorgeschreven. Wel zijn enkele veranderingen aangebracht in de definities van de verschillende T-categorieën: T1 is een tumor beperkt tot het slijmvlies van de sinus maxillaris, voorheen was dit een tumor beperkt tot het slijmvlies van de infrastructuur.

T2 is een tumor met botdestructie van de infrastructuur, inclusief het palatum durum en de meatus medius; voorheen was dit een tumor beperkt tot het slijmvlies van de infrastructuur met botdestructie van de mediale wand en de bodem van de sinus maxillaris.

Met deze definities is de classificatie in gunstige zin vereenvoudigd. T1-tumoren blijven beperkt tot het slijmvlies van de sinus. Deze zeldzame tumoren, met een goede prognose, zijn hiermee in één categorie ondergebracht. T2-tumoren breiden zich uit in de mediale en inferieure wand, maar kunnen ook het bot van de laterale wand hebben aangetast; dit volgt uit de beschrijving van de supra- en infrastructuur. In de oude classificatie was niet duidelijk of de laterale wand tot de infrastructuur dan wel tot de suprastructuur behoorde. Ook T2-tumoren zijn in het algemeen goed te reseceren.

In de T3-categorie zijn tumoren ondergebracht die in de omgevende structuren groeien, maar chirurgisch, eventueel in combinatie met radiotherapie, zijn te behandelen.

De verandering ten opzichte van de oude classificatie is dat onderscheid wordt gemaakt tussen de mediale en inferieure wand van de orbita (T3) en de andere wanden van de orbita (niet nader genoemd) en de orbita-inhoud (T4). Het onlogische onderscheid tussen pterygoid spieren en lamina pterygoidea in de oude classificatie, is in de nieuwe classificatie verbeterd: aantasting van de achterwand van de sinus maxillaris is ondergebracht in de T3-categorie, invasie van de fossa pterygopalatina in de T4-categorie.

Tumoren die chirurgisch zeer lastig of niet zijn te behandelen zijn ondergebracht in de T4-categorie. Nieuw in deze categorie zijn de tumoren met uitbreiding in de fossa infratemporalis en de al genoemde uitbreiding in de fossa pterygopalatina en orbita-inhoud.

Deze classificatie is gebaseerd op de mogelijkheden van de chirurgische behandeling en laat geen plaats voor andere, bestaande of toekomstige, behandelingen.

De classificatie geldt alleen voor carcinomen van de sinus maxillaris. Tumoren van de sinus ethmoidalis kunnen niet worden geclassificeerd.

Het voordeel van de classificatie is, dat de eenvoudig geformuleerde categorieën gemakkelijk zijn toe te passen.

Bespreking van de door de UICC geaccepteerde nieuwe N-classificatie voor hoofd-halstumoren, een modificatie van de tot nu toe door de AJC gehanteerde N-classificatie, valt buiten het kader van dit proefschrift.

Het verschijnen van deze classificatie verandert niets aan de door ons in hoofdstuk II.3 voorgestelde TNM-classificaties en stadiumindeling.

LITERATUUR

- Ahmad K. Arch.Otolaryngol. 1981; 107:48
- American Joint Committee on Cancer Manual for staging of cancer Philadelphia, 1983
- Baatenburg de Jong RJ. Clin.Otolaryngol. 1987; 12:145
- Bagshaw MA. JAMA 1971; 217:456
- Baker SR. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1986; 96:82
- Barley VL. Proc.Roy.Soc.Med. 1976; 69:697
- Barrs DM. Arch. Otolaryngol. 1979; 105: 479
- Bast RC. J.Natl.Cancer Inst. 1976; 56:829
- Bataini JP. Brit.J. Radiol. 1971; 44:590
- Batsakis JG. Ann.Otol.Rhin.Laryngol. 1970; 79:557
- Batsakis JG. Head Neck Surgery 1980; 2:497
- Beahrs OH. Persoonlijke mededeling, 1984
- Beale FA. Otolaryngol.Clin.North.Am. 1976; 9 (1):269
- Beale FA. J.Otolaryngol. 1983; 12 (6): 377
- Berd D. Cancer Research 1984; 44:5439
- Berd D. Cancer Research 1986; 46:2572
- Bier J. Insemm. 1980; 97:125
- Bilaniuk LT. Head and Neck Surgery 1980; 2:293
- Bilaniuk LT. Radiol.Clinic NA. 1982; 20:51
- Blonk DI. Proefschrift 1985
- Boerrigter GH. Agents and Actions 1984 (I); 15:77
- Boerrigter GH. Clin.Exp.Immunol. 1984 (II); 58:161
- Bridger GP. J.Lar.Otol. 1968; 82:817
- Bridger GP. J.Otolaryngol. 1978; 7(5): 380
- Bridger GP. Arch.Otolaryngol. 1980; 106:630
- Bush SE. Cancer 1982; 50:154
- Byar DP. N.Eng.J.Med. 1976; 295:74
- Byar DP. Controversies in Cancer, Masson Publishing USA Inc., 1979:p.75
- Cachin Y. Clin.Otolaryngol. 1982; 7:121
- Carey TE. Otolaryngol.Head Neck Surg. 1983; 91:482
- Carter SK. Seminars Oncology 1977; 4:413
- Cheesman AD. Head and Neck Surgery 1986; 8:429
- Cheng VST. Cancer 1977; 40:3038
- Clifford P. Clin.Otolaryngol. 1977; 2:115
- Clifford P. J.Royal Soc.Med. 1980; 73:413
- Conley J. Concepts in Head and Neck Surgery Grune and Stratton Inc. New York, 1970
- Coulthard SW. Chemotherapy in Head and Neck Oncology, Am.Acad.Otolaryngol. 1978

Cox DR. J.Roy.Stat.Soc. 1972; 34:187
 De la Cruz A. South Med.J. 1972; 65:727
 Dalley VM. Br.J.Radiol. 1959; 32:378
 Daly NJ. Ann.Otol.Laryngol (Paris) 1978; 95:469
 Dennington ML. Laryngoscope 1980; 90:196
 De Santo LW. Laryngoscope 1982; 92:502
 Donald PJ. Head and Neck Cancer, Saunders, 1984; p.170
 Elkon D. Head and Neck Oncology Kagan R., Miles JW., Hall.Med.Publ. 1981; p.321
 Ellenberg SS. JAMA 1981; 246 (21):2481
 Ellingwood KE. Cancer 1979; 43:1517
 Elner Å. Acta Otolaryngol. 1974; 78:270
 Evans R. J.Immunol. 1983; 130:2511
 Feldman PhS. Arch. Otolaryngol. 1983; 109:735
 Fletcher GH. Neoplasia of Head and Neck Year Book Medical Publishers. Inc 1974; p.19
 Flores AD. J.Otolaryngol. 1984; 13 (3):141
 Freckman HA. Am.J.Surg. 1972; 124:501
 Frich JC. Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys. 1982; 8:1453
 Friedman M. Arch.Otolaryngol. 1984; 110: 443
 Frable MA. Laryngoscope 1982; 92:144
 Gadeberg CC. Acta Radiol.Oncology 1984; 23:181
 Gallagher TM. Laryngoscope 1970; 80:924
 Gamez-Araujo JJ. Cancer 1975; 36:1100
 Gehan EA. Biomedicine Special Issue 1978; 28:13
 Glanzmann Ch. Strahlentherapie 1976; 152:314
 Glaser M. Cell.Immunol. 1979 (I); 48:339
 Glaser M. J.Exp.Med. 1979 (II); 149:774
 Goepfert H. Am.J.Surg. 1973; 126:464
 Goepfert H. Arch.Otolaryngol. 1983; 109:662
 Goodnight JE. Int.Adv.Surg.Oncol. 1978; 1:53
 Goto M. J.Exp.Med. 1981; 154:204
 Gray WC. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1985; 93:650
 Gullane P. J.Otolaryngol. 1983; 12(3):141
 Hadfield EH. Ann.Otolaryngol. 1971; 80:699
 Hajek PC. Radiology 1986; 158:739
 Harrison DFN. J.Laryngol. Otol. 1973; 87:749
 Harrison DFN. J.Laryngol. Otol. 1976; 90:69
 Harrison DFN. Tr.Am.Acad.Ophth.Otol. 1977; 84:ORL 50
 Harrison DFN. Ann.Otol.Rhin.Laryngol. 1978; 87:3
 Harrison DFN. Ann.Otol.Rhin.Laryngol. 1981; 90:415
 Harrison DFN. J.Otolaryngol. 1982; 11(3): 148
 Harrison DFN. Adv.Oto-Rhino-Laryng. 1983; 29:24
 Heffner DK. Cancer 1982; 50:312
 Hellström I. J.Exp.Med. 1967; 125:1105

Helman P. J. *Laryngol. Otol.* 1976; 90:49
 Hengst J. *Cancer Research* 1980; 40:2135
 Hesselink JR. *J. Comp. Ass. Tomography* 1978; 2:559
 Hewitt HB. *J. Biol. Resp. Modif.* 1982; 1:107
 Hibbert J. *Clin. Otolaryngol.* 1983; 8:3
 Hop WCJ. *Syllabus Statistische Methoden in de Epidemiologie*, 1980; p.23
 Jackson RT. *Laryngoscope* 1977; 87:726
 Jeans WD. *Clinical Radiology* 1982; 33:173
 Jenkins VK. *Arch. Otolaryngol.* 1980; 106:414
 Jesse RH. *Am. J. Surg.* 1965; 110:552
 Jesse RH. *Cancer of the Head and Neck Chambers RG.e.a. Exerpta Medica*
Amsterdam, 1975; p.153
 Jing B. *Laryngoscope* 1978; 88:1485
 De Jong PC. *Ontwikkelingen in de oncologie van het hoofd-halsgebied Rapport*
van de Ned. Ver. KNO-heelkunde, 1977; p.41
 Johns ME. *Laryngoscope* 1981; 91:952
 Ketcham AS. *Am. J. Surg.* 1963; 106:698
 Ketcham AS. *Am. J. Surg.* 1966; 112:591
 Ketcham AS. *Am. J. Surg.* 1973; 126:469
 Ketcham AS. *Am. J. Surg.* 1985; 150:406
 Kimmel HJC. *Proefschrift* 1960
 Klein G. *Cancer Res.* 1960; 20:1561
 Klintenberg C. *Cancer* 1984; 54:482
 Kondo M. *Cancer* 1982; 50:226
 Kondo M. *Cancer* 1984; 53:2206
 Kondo M. *Cancer* 1985; 55:190
 Konno A. *Acta Otolaryngol.* 1980; suppl. 372
 Konno A. *Auris – Nasus – Larynx* 1985; 12 (suppl II): 147
 Kripke ML. *Adv. Cancer Res.* 1981; 34:69
 Kurohara SS. *Am. J. Roentg.* 1972; 114:35
 Larson DL. *Arch. Otolaryngol.* 1982; 108:370
 Larson LG. *JAMA* 1972; 219:342
 Lecointre F. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 1980; 81:376
 Lederman M. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1969; 62:1
 Lederman M. *J. Laryngol. Otol.* 1970; 84:369
 Lee F. *Laryngoscope* 1981; 91:133
 Leroux-Robert P. *Histopathologie ORL et cervico-faciale*, Masson, 1976; p.261
 Levitt SH. *Cancer* 1980; 47:2712
 Lewis JS. *J. Laryngol.* 1972; 86:255
 Lund VJ. *ORL* 1983 (I); 45:1
 Lund VJ. *Br. J. Radiology* 1983(II); 56:439
 Majumdar B. *Clin. Otolaryngol.* 1983; 8:97
 Mancuso AA. *AJR.* 1981; 136:381
 Mantravadi R. *Arch. Otolaryngol.* 1982; 108:108

Maquire HC. J.Invest.Dermatol. 1967; 48:29
 Marandas P. These Doctorat en Medicine, 1974
 Marandas P. J.Otolaryngol. 1983; 12:45
 Marchetta FC. Am.J.Surg. 1969; 118:805
 Mastrangelo MJ. Cancer Treatment Reports 1984; 68:207
 McNicoll W. J.Laryngol.Otol. 1984; 98:707
 Meyers DS. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1978; 86:650
 Million RR. Radiology 1963; 80:973
 Mödder U.von Fortschr.Röntgenstr. 1979; 3:249
 Morita M. Auris-Nasus-Larynx (Tokyo) 1978; 5:29
 Morton DK. Am.J.Surg. 1978; 135:367
 Mosley HS. Am.J.Surg. 1981; 141:522
 Müller RP. Laryngol.Rhinol. 1978; 57:464
 Nahum AM. Surg.Gyn.Obstet. 1963; 116:539
 Nakissa N. Cancer 1983; 51:980
 Nehen AM.Acta Radiol.Diagn. 1981; 22:285
 Nervi C. Cancer 1978; 41:900
 North RJ. J.Exp.Med. 1982; 55:1063
 Ohngren LG. Acta Otolaryngol (suppl.19), 1933
 Ono I. Voordracht AJCC – UICC Unification Meeting, Hawaii, 1984
 Papenhausen PR. Laryngoscope 1979; 89:538
 Parsons C. Radiology 1979; 132:641
 Penn I. Arch.Otolaryngol. 1975; 101:667
 Pezner RD. Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys. 1979; 5:1977
 Pointon RCS. J.Laryngol.Otol. 1969; 83:407
 Polak BC. Ned.Tijdschr. Geneesk. 1986; 130:2157
 Prehn R. J.Natl.Cancer Inst. 1957; 18:768
 Probert JC. Cancer 1974; 33:127
 Ravasz LA. Proefschrift 1973
 Razack MS. Am.J.Surg. 1978; 136:520
 Reede DL. J.Otolaryngol. 1982; 11(6):411
 Reichert R. Laryngol.Rhinol. 1974; 53:443
 Rice DH. Otolaryngol. Clin.North.Am. 1985; 18 (1):113
 Robin PE. Clin.Otolaryngol. 1979; 4:431
 Robin PE. J.Laryngol.Otol. 1980; 94:301
 Robin PE. Clin.Otolaryngol. 1981;6:401
 Röllinghoff M. J.Exp.Med. 1977; 45: 455
 Rosenberg S. J.Natl.Cancer Inst. 1985; 75:595
 Rosenberg S. Science 1986; 233:1318
 Rubin Ph. JAMA 1972; 219:336
 Sakai S. Acta Otolaryngol. 1972; 74:123
 Sakai S. Arch.Otorhinolaryngol. 1983(I); 237:139
 Sakai S. Cancer 1983 (II); 52:1360
 Sako K. J.Surg.Oncol. 1974; 6:325

Sato Y. Cancer 1970; 25:571
 Schechter GL. Laryngoscope 1972; 82:796
 Scheper RJ. Invest.New Drugs 1984; 2:221
 Scheper RJ. J.Natl. Cancer Inst. 1986; 56:829
 Schramm VL. Laryngoscope 1979; 89:1077
 Sebileau P. Ann.Maladies d'oreille, du larynx, nez et pharynx 1906; 32:430
 Shah JP. Arch.Otolaryngol. 1977;103:514
 Shibuya H. Cancer 1982; 50:2790
 Shibuya H. Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys. 1984; 10:1021
 Shidnia H. Laryngoscope 1984; 94:102
 Simon CI. J.FORL 1980; 29:121
 Sisson GA. Laryngoscope 1970; 80:945
 Sisson GA. J.Laryngol.Otol. 1976; 90:59
 Sisson GA. Cancer of the Head and Neck, Churchill Livingstone, 1981: p242
 Smith RR. Cancer 1954; 7:991
 Sofen H. Cancer Res. 1978; 38:199
 Som PM. Arch.Otolaryngol. 1974; 99:270
 Som PM. J.Otolaryngol. 1982; 11(5):340
 Spiro RH. Am.J.Surg. 1974; 128:562
 Stefani S. Am.J.Roentg.Rad.Ther.Nucl.Med. 1976; 126:880
 Stell PM. Proc.Roy.Soc.Med. 1976; 69:411
 St.Pierre S. Head and Neck Surgery 1983; 5:508
 Strong MS. Head and Neck Cancer Rhys Evans PH.e.a., Castle House Publ.Inc. 1983; p.97
 Tabb HG. Laryngoscope 1971; 81:818
 Tan BTG. Scand.J.Immunol. 1986; 23:605
 Tannock IF. J.Otolaryngol. 1984; 13:99
 Tarpley JL. Cancer 1975; 35: 638
 Terz JJ. Am.J.Surg. 1969; 118:732
 Terz JJ. Am.J.Surg. 1980; 140:618
 Tiwari RM. J.Laryngol.Otol. 1986; 100:421
 Tress BM. Med.J. 1985; 142:25
 Tsujii H. Cancer 1986; 57:2261
 Turk JL. Immunol.Rev. 1982; 65:99
 UICC TNM classification of malignant tumours Geneva 1978 enlarged en revised 1982
 UICC TNM classification of malignant tumours Springer-Verlag Berlin, 1987
 Valk J. Ned.Tijdschr.Geneesk. 1986; 130:1603
 Vidovic D. Cancer Immunol. Immunother. 1982; 14:36
 Weymuller EA. Arch.Otolaryngol. 1980; 106:625
 Weymuller EA. Laryngoscope 1983; 93:561
 Wittes RE. Cancer Inv. and Management Head and Neck Cancer 1983, p.551
 Wolf GT. Arch.Otolaryngol. 1985; 111:716
 Wykerd HC. Proefschrift 1937

Young JEM. Am.J.Surg. 1981; 142:484
Yu-hua H. Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys. 1982; 8:1045
Zange J. Reichert R. 1974
Zielke-Temme BC. Cancer 1980; 45:1527

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd geboren te 's-Gravenhage, waar hij het eindexamen Gymnasium- β aflegde. Hij studeerde geneeskunde aan de Rijks-universiteit te Leiden. In 1970 werd hij tot arts bevorderd. Voor het artsexamen vervulde hij een assistentschap op de afdeling Neurologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden en op de afdeling Interne Geneeskunde van het Bronovo Ziekenhuis te 's-Gravenhage. De militaire dienst werd vervuld bij de Koninklijke Marine, deels varende, deels op de afdeling Interne Geneeskunde van het Marine Hospitaal te Overveen.

Voor zijn opleiding tot specialist nam hij gedurende een half jaar waar in verschillende huisartsenpraktijken in Nederland.

Zijn opleiding tot keel-, neus- en oorarts vond plaats in het Academisch Ziekenhuis te Rotterdam (Prof.Dr. W.H. Struben, Prof.Dr. E.H. Huizing), van april 1973 tot april 1977. Gedurende deze periode werkte hij vier maanden op de afdeling keel-, neus- en oorheelkunde van de Universiteit van Tokyo (Prof.Dr. Y. Sato).

Sedert 1 april 1977 is hij als stafid verbonden aan de afdeling keel-, neus- en oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Rotterdam.

